

Aus der Kinderklinik I der Medizinischen Einrichtungen der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. G.-A. von Harnack)

Diagnostische Differenzierung der Asthmaformen im Kindesalter durch Lungenfunktions-
prüfungen zur Verbesserung der therapeutischen Resultate

Habilitationsschrift

der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf zur Erlangung der
venia legendi

vorgelegt von

Ernst August Stemmann

1976



INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A	Einleitung: Das Asthma bronchiale im Kindesalter	1
B	Zielsetzung der Arbeit	4
C	Veränderungen der Lungenfunktion beim Asthma bronchiale	5
	1. Atemmechanik	5
	2. Blutgase	5
	3. Hämodynamik	6
D	Eigene Ergebnisse	7
	1. Lungenfunktionsprüfung in Ruhe	7
	1.1 Ruhespirographie	7
	1.2 Broncholysetest	16
	1.3 Druckmessung im Kleinen Kreislauf	16
	2. Lungenfunktionsprüfungen nach körperlicher Belastung	20
	2.1 Methodische Untersuchungen	20
	2.1.1 Belastungsversuch	20
	2.1.2 Labilitätsindex nach JONES	20
	2.1.3 Ruhespirographie bei Asthmatikern mit einem Labilitätsindex < 30 %, einem LI > 30 % und Gesunden	22
	2.1.4 Labilitätsindex und bronchialer Strömungswiderstand	27
	2.1.5 Labilitätsindex nach JONES und nach GODFREY	30
	2.1.6 Änderung der 1 Sekundenkapazität	30
	2.1.7 Abfall der 1 Sekundenkapazität	30
	2.1.8 Thorakales Gasvolumen	34
	2.1.9 Blutgase	38
	2.1.10 1 Sekundenkapazität bei wiederholter Belastung	38

	Seite
2.2 Protektive Wirkung von Medikamenten	43
2.2.1 Protektive Wirkung von Orciprenalin, Dinatrium cromoglicicum und Ipratropiumbromid	43
2.2.2 Protektive Wirkung von Orciprenalin, Dinatrium cromoglicicum und Chlorphenaminmaleat	45
2.2.3 Protektive Wirkung von Salbutamol, Dinatrium cromoglicicum, Ipratropiumbromid und Placebo	52
2.3 Bronchospasmolytische Wirkung	59
2.3.1 Bronchospasmolytische Wirkung von Ipratropiumbromid und Salbutamol	59
3. Lungenfunktion am Tage und in der Nacht	61
3.1 Peak-flow-meter-Werte im Tagesablauf	61
3.2 Peak-flow-meter-Werte am Tage nach Broncho- spasmolyse	65
3.3 Peak-flow-meter-Werte im Tagesablauf nach Placebo, Ipratropiumbromid, Salbutamol und Beclometasondi- propionat	65
3.4 Peak-flow-meter-Werte im Tagesablauf nach Salbutamol, Dinatrium cromoglicicum plus Isoprenalin sowie Dinatrium cromoglicicum und Beclometasondipropionat	68
3.5 Peak-flow-meter-Werte am Tage und in der Nacht	71
3.6 Peak-flow-meter-Werte am Tage und in der Nacht sowie nach Schlafentzug	71
3.7 Bronchialer Strömungswiderstand am Tage und in der Nacht ohne Medikament und unter Einfluß von Bronchospasmolyse	71
3.8 Bronchialer Strömungswiderstand am Tage und in der Nacht nach Beclometasondipropionat	75
4. Lungenfunktionsprüfungen nach Inhalation eines Allergens	77
4.1 Der inhalative Provokationstest	77
4.2 Pricktest und inhalative Provokation	78
4.3 Sofort- und Spätreaktion im inhalativen Provokations- test	82
4.4 Protektive Wirkung von Dinatrium cromoglicicum im inhalativen Provokationstest	82

	Seite
5. Lungenfunktionsuntersuchungen im Zusammenhang	89
6. Falldarstellungen	91
6.1 Beginnendes Asthma bronchiale	91
6.2 Leichtes Asthma bronchiale	97
6.3 Mittelschweres - schweres Asthma bronchiale	105
E Diskussion	115
F Zusammenfassung	138
• Anhang	141
Tabellen	145
Literatur	148

VERWENDETE ABKÜRZUNGEN

a	Ordinatenachsabschnitt
AF	Atemfrequenz
AP	Arteria Pulmonalis
b	Regressionskoeffizient
BE	Base-Excess (Basenüberschuß, Basendefizit)
BTPS	Gasvolumen und Gasdruckverhältnisse unter Körperbedingungen (37°C, aktueller Luftdruck und wasserdampfgesättigte Atmosphäre) body temperature, ambient pressure, saturated
cm	Zentimeter
DOS	Dosieraerosol
DSCG	Dinatrium bzw. Disodium cromoglicicum
EKG	Elektrokardiogramm
F-Wert	Wert der Prüfgröße für den F-Test (Homogenität)
FRC	Funktionelles Residualvolumen
KBR	Komplementbindungsreaktion
KG	Körpergewicht
KPS	Kapsel
l	Liter
LI	Labilitätsindex
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilber
ml/s	Milliliter pro Sekunde
n	Anzahl
P	Druck
$\bar{P}$	Mitteldruck
p-Wert	Überschreitungswahrscheinlichkeit
p.a.	posterior anterior
P _A	Alveolardruck
PAP	Mitteldruck der Arteria Pulmonalis
PCO ₂	Kohlensäurepartialdruck

PEF	peak expiratory flow rate (Peak-flow-meter-Wert)
PH	negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
PO ₂	Sauerstoffpartialdruck
Ps	Pseudopodien
r	Korrelationskoeffizient
RA	rechter Vorhof
R _t	Gesamtresistance
RV	rechter Ventrikel
RV	Residualvolumen
RV/TK	Anteil des Residualvolumens an der Totalkapazität
s	Standardabweichung
2s	doppelte Standardabweichung
SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
1 SK	1 Sekundenkapazität (absolut)
1 SK/VK	Anteil der 1 SK an der Vitalkapazität (relative 1 SK)
Std Bic	Standard Bicarbonat
s _ε	Wurzel aus der Reststreuung
2s _ε	doppelte Standardabweichung, die sich aus der Reststreuung errechnet
t-Wert	Wert der Prüfgröße für den entspr. t-Test
Tbl	Tablette
TGV	Thorakales Gasvolumen
TK	Totalkapazität
V	Volumen
V	Atemstromstärke
VK	Vitalkapazität

Sämtliche Volumina wurden umgerechnet auf BTPS-Bedingungen

Die statistischen Zahlen verstehen sich vorwiegend als deskriptive Maßzahlen

VERWENDETE MEDIKAMENTE:

Medikament (Kurzbezeichnung)	Wirkstoffgruppe	Warenzeichen
Dinatrium cromoglicicum (DSCG)	Antiallergicum	INTAL
Beclometasondipropionat	Kortikosteroid	SANASTHMYL (BECOTIDE)
Bromhexin-HCL	Mukolytikum	BISOLVON
Chlorphenaminmaleat	Antihistaminikum	POLARONIL
Dinatrium cromoglicicum plus Isoprenalin	Antiallergikum plus Bronchospasmolytikum (Sympathikomimetikum)	INTAL COMPOUND
Ipratropiumbromid	Bronchospasmolytikum (Parasympathikolytikum)	ATROVENT (SCH 1000)
Kalium jodatum	Expektorans	KALIUM JODATUM COMPRETEN
Orciprenalin	Bronchospasmolytikum (Sympathikomimetikum)	ALUPENT
Salbutamol	Bronchospasmolytikum (Sympathikomimetikum)	SULTANOL
Theophyllin-Aethylendiamin	Bronchospasmolytikum (Xanthinderivat)	EUPHYLLIN

A EINLEITUNG: DAS ASTHMA BRONCHIALE IM KINDESALTER

Asthma bronchiale und asthmatische Bronchitis werden im Kindesalter unter dem Begriff des Asthmasyndroms zusammengefaßt. Das Asthmasyndrom ist gekennzeichnet durch Atemnot, die anfallsweise oder dauernd auftritt. Krankheitszeichen sind erschwerte Atmung, Giemen, Husten. Vereinzelt besteht auch Auswurf. Die Ausatmung ist besonders behindert, erkenntlich an der vorwiegend expiratorischen Atemnot und dem expiratorischen Giemen. Obwohl die Ausatemzeit verlängert wird, gelingt es dem Asthmatiker nicht, ein genügend großes Volumen auszuatmen. Ein Teil des Volumens verbleibt in der Lunge; sie wird überbläht. Als eine Folge der Lungenüberblähung schäckt sich das Atemgeräusch ab, das Zwerchfell tritt tiefer, und der Brustkorb erscheint in Inspirationsstellung fixiert. Im Röntgenbild werden helle Lungenfelder, tiefstehende Zwerchfellgrenzen, ein verkleinertes, mittelständiges Herz und ein horizontaler Verlauf der Rippen sichtbar. Bei den meisten kindlichen Asthmatikern ist der Hilus röntgenologisch vergrößert. Besonders in den paracardial gelegenen Lungenfeldern finden sich vermehrte peribronchiale Streifen. Die Ätiologie des Asthmasyndroms ist mehrschichtig. Eine Vielzahl von Allergenen vermag Asthmaanfälle auszulösen. Durch Inhalation verursachen Pollen von Gräsern und von Getreide, Hausstaub, Hausstaubmilbe, Haare und Epidermisschuppen von Felltieren, Federn oder Schimmelpilzsporen asthmatische Dyspnoe. Zu den nutritiven Allergenen rechnen besonders Ei, Fisch, Milch, Nüsse. Infektionen der Luftwege - Rhinitis, Sinusitis, Bronchitis, Pneumonie - können einen Asthmaanfall hervorrufen. Körperliche Belastung führt bei einem Teil der Patienten zu asthmatischer Dyspnoe, sogen. exercise-induced Asthma. Klimawechsel z.B. feuchtes, nebliges, kaltes aber auch heißes Wetter bewirkt unmittelbar Atemnot oder begünstigt das Auftreten von Infektionen. Irritative Reize wie z.B. Zigarettenrauch, Haarspray, Bratengeruch u.a. erschweren die Atmung. In der Pubertät kann durch hormonalen Einfluß das Asthma verstärkt oder abgeschwächt werden. Bei Mädchen tritt das Asthma auch vereinzelt vor der Menstruation auf. Psychische Belastungen, unbewußte Angst, Konflikte und innere Spannungen rufen eine erhöhte Anfallsbereitschaft hervor. Pathogenetisch sind der Bronchialmuskelspasmus, ein Oedem der Bronchialschleimhaut und die Dyskrinie einzeln oder zusammen in unterschiedlich starker Ausprägung an der Einengung der Luftwege beteiligt. Das

Asthmasyndrom weist unterschiedliche Verläufe auf (63). Aus völligem Wohlbefinden können Attacken von Atemnot für Minuten oder Stunden eintreten. Trotz intensiver Therapie kann die Atemnot länger als 24 Stunden bestehen (sog. status asthmaticus). Dyspnoe, Husten und evtl. Auswurf sind auch über Wochen oder Monate vorhanden. Diese unterschiedlichen Erscheinungen können bei dem Asthmiker einzeln oder in wechselnder Reihenfolge auftreten. Das kindliche Asthma läßt sich in vier Schweregrade der Erkrankung unterteilen: Beim leichten Asthma sind Asthmaanfälle selten. Das mittelschwere Asthma besteht länger als 2 Jahre. Im Jahr treten mehr als 5 Zustände von asthmatischer Atemnot auf. Der Brustkorb beginnt sich zu deformieren. Das schwere Asthma ist gekennzeichnet durch Atemnot in Ruhe und unter körperlicher Belastung. Im Jahr bestehen 10 Asthmaanfälle mit Atemnot, oder die asthmatische Dyspnoe hält fortlaufend 3 Monate im Jahr an. Beim jüngeren Kind bildet sich ein Thorax piriformis, bei einem älteren Kind ein Faßthorax aus. Ein außergewöhnlich schweres Asthma weist im Jahr mehr als 20 Asthmaanfälle oder asthmatische Dyspnoe über 6 Monate lang auf (63). Die Altersverteilung zeigt einen deutlichen Gipfel der Asthmaentstehung in den ersten 10 Lebensjahren. Die Geschlechtsverteilung neigt sich zu Ungunsten des männlichen Geschlechtes. Es erkranken doppelt so häufig Jungen wie Mädchen. Differentialdiagnostisch sind vom Asthmasyndrom andere Erkrankungen mit obstruktiver Ventilationsstörung abzugrenzen (63):

1. Die Bronchiolitis des Säuglings und Kleinkindes durch Viren oder Mykoplasmen
2. Mukoviszidose
3. Bronchiektasen
4. Bronchial- oder Trachealstenosen bzw. Kompressionen der Bronchien z.B. durch Tumor, Gefäßmißbildung, Tuberkulose
5. Fremdkörperaspiration
6. Asthma cardiale

Die Langzeitbehandlung des Asthmasyndroms gliedert sich in folgende Maßnahmen: Wird eine Allergie nachgewiesen, so müssen alle krankmachenden Allergene aus der Umgebung des Patienten entfernt werden (Allergenkarenz). Eine Hyposensibilisierung ist angezeigt, wenn Allergene ubiquitär vorhanden sind wie z.B. Hausstaub, Pollen,

Pilzporen. Durch Inhalation von Dinatrium cromoglicicum (INTAL) kann das Bronchialsystem vor den Auswirkungen allergischer Reaktionen oder vor dem sog. exercise-induced asthma geschützt werden. Eine antibakterielle Behandlung ist erforderlich, wenn Fieber, eitriger Auswurf oder Leukocytose bestehen. Die Immunabwehr ist durch Injektion von Gammaglobulin oder durch Verabfolgung von Konzentraten IgA, IgG oder IgM bei einer Erniedrigung der Fraktion zu steigern. Bronchospasmolytisch wirken über eine Stimulierung der β_2 -Rezeptoren der glatten Bronchialmuskulatur sympathomimetisch angreifende Bronchodilatoren z.B. Salbutamol (SULTANOL), Orciprenalin (ALUPENT). Eine parasympatholytische Wirkung entfaltet Ipratropiumbromid (SCH 1000 oder ATROVENT). Xanthinderivate (z.B. EUPHYLLIN) steigern den sympathischen Tonus der bronchialen β -Rezeptoren über eine Erhöhung der Konzentration an zyklischem Adenosinmonophosphat. Sekretolyse ist durch heißen Tee, Kalium-jodatum oder Bromhexin-HCL (DISOLVON) zu erzielen. Kortikosteroide werden als Langzeitbehandlung in niedriger Dosierung oral (z.B. Prednisolon) oder als Dosieraerosol in Form des Beclometasondipropionat (BECOTIDE oder SANASTHMYL) verabfolgt. Als Antihistaminikum kann z.B. Chlorphenaminmaleat (POLARONIL) verordnet werden. Durch Physiotherapie sollen das Atmen erleichtert, der Sekrettransport im Bronchialsystem unterstützt und hohe intrathorakale Drücke beim Husten vermieden werden. Erhöhte Gewebswiderstände in Haut und Muskulatur sowie Haltungsschäden werden ausgeglichen. Psychotherapeutische Maßnahmen dienen dazu, die Angst vor Atemnotanfällen zu beseitigen und Konflikte zu bewältigen. Über enthemmende Behandlungsmethoden ist der innere Spannungsdruck zu senken. Klimatherapie wirkt sich besonders günstig bei Kindern aus, die rezidivierende asthmatische Bronchitiden aufweisen. Operativ kann eine thorakoskopische Vagotomie in Verbindung mit ein- oder beiderseitiger Exstirpation des Ganglion caroticum erfolgen.

Die Prognose des kindlichen Asthma bronchiale ist ungünstig. Nur etwa 30 % der Kinder werden im frühen Erwachsenenalter beschwerdefrei.

B ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Die Arbeit hat sich zur Aufgabe gestellt, durch Lungenfunktionsuntersuchungen

1. eine Früherkennung des Asthmasyndroms zu ermöglichen
2. eine umfassende Diagnostik des Einzelfalles zu gewährleisten und daraus resultierend eine Einteilung in Gruppen vorzunehmen
3. die optimale Behandlung festzulegen und die Wirksamkeit der Therapie sofort zu beweisen
4. prognostische Aussagen über die weitere Entwicklung des Asthmasyndroms zu treffen

Um diese Ziele zu verwirklichen, wird zunächst der Funktionszustand des Bronchialsystems kindlicher Asthmatiker unter den unterschiedlichsten Bedingungen - in Ruhe, nach körperlicher Belastung, am Tage und in der Nacht in 3-stündigen Abständen sowie nach Allergenkontakt - untersucht. Nachfolgend wird geprüft, wie Asthmamittel mit unterschiedlichen Wirkmechanismen die jeweiligen Reaktionszustände des Bronchialsystems beeinflussen. Nach den Ergebnissen dieser Untersuchungen läßt sich für jeden Einzelfall die bestmögliche medikamentöse Behandlung festlegen. Kontrollmessungen unter Medikamenteneinfluß dienen der Beweisführung für die Wirksamkeit der Therapie.

C VERÄNDERUNGEN DER LUNGENFUNKTION BEIM ASTHMA BRONCHIALE

Die wichtigsten Veränderungen der Lungenfunktion beim Asthma bronchiale betreffen die Atemmechanik, die Blutgase und die Hämodynamik des Kleinen Kreislaufes. Die Veränderungen werden nur insoweit aufgeführt, als sie für das Verständnis der nachfolgenden Untersuchungen notwendig sind.

1. Atemmechanik: Infolge Einengung der Bronchien steigt der Strömungswiderstand in den Luftwegen an. Es entsteht eine Ventilationsstörung, die als Obstruktion bezeichnet wird. Behindert ist vor allem die Ausatmung. Der Strömungswiderstand des Bronchialsystems läßt sich mit Hilfe der Ganzkörperplethysmographie erfassen. Ein erhöhter bronchialer Strömungswiderstand wird erkenntlich an einem Anstieg der Resistance. Wird als Meßgerät ein Peak-flow-Meter verwandt, so ist die obstruktive Ventilationsstörung gekennzeichnet durch einen erniedrigten Peak-flow-meter-Wert. Von den spiographischen Meßwerten sind besonders absolute und relative 1 Sekundenkapazität erniedrigt. Führt die obstruktive Ventilationsstörung zu einer Lungenüberblähung, so ist diese erkennbar ganzkörperplethysmographisch an einem hohen intrathorakalen Gasvolumen. Das Ausmaß der Lungenüberblähung zeigt sich auch spiographisch in einem vergrößerten Funktionellen Residualvolumen bzw. an einem hohen prozentualen Anteil des Residualvolumens an der Totalkapazität. Ist die Lungenüberblähung ausgeprägt, so werden die Atemexkursionen eingeschränkt, die Folge ist eine Abnahme der Vitalkapazität.
2. Blutgase: Durch die obstruktive Ventilationsstörung wird das Verhältnis der Belüftung / Durchblutung gestört. Bei einer ungleichmäßigen Belüftung der Alveolen wird das venöse Blut während der Passage durch die Lungenkapillaren unterschiedlich stark oxygenisiert. Der Anteil des Kapillarblutes, welcher die minderbelüfteten Alveolen umfließt, nimmt weniger Sauerstoff auf und bewirkt bei der Mischung mit dem normal gesättigten Kapillarblut eine Senkung des Sauerstoffpartialdruckes. Der Organismus kann diesem Vorgang nur teilweise entgegen-

wirken, indem er die Durchblutung der Kapillaren in der Wand minderbelüfteter Alveolen drosselt.

3. Häodynamik: Für einen Druckanstieg im Kleinen Kreislauf sind verschiedene Faktoren verantwortlich. Die Hypoxie ruft reflektorisch über Widerstandsänderungen einen Druckanstieg hervor. Als Folge der obstruktiven Ventilationsstörung erhöhen sich mechanisch der intrathorakale Druck und der Druck in den Alveolen zum Zeitpunkt der Expiration. Der hohe Druck pflanzt sich auf die Kapillaren fort und verkleinert durch Kompression ihren Gefäßquerschnitt. Eine Reduktion des pulmonalen Strombettes kommt auch als Ursache der intravasalen Druckerhöhung in Betracht, wenn z. B. infolge von Atelektasen und Emphysem Alveolargebiete untergehen und die Gefäßobliteration nachfolgt.

D EIGENE ERGEBNISSE

1. Lungenfunktionsprüfungen in Ruhe

1.1 Ruhespirographie

Die Ruhespirographie beginnt mit der Bestimmung des Funktionellen Residualvolumens mittels der Heliummischmethode. Anschließend wird das spiographische System mit Sauerstoff gefüllt und die Vitalkapazität und 1 Sekundenkapazität registriert. Zur Berechnung des Residualvolumens wird das im Rahmen der VK-Messung erhobene expiratorische Reservevolumen vom Funktionellen Residualvolumen subtrahiert. Totalkapazität, der prozentuale Anteil des Residualvolumens an der TK, sowie die relative 1 Sekundenkapazität lassen sich rechnerisch bestimmen (s. Anhang).

100 Jungen mit Asthmasyndrom wurden im anfallsfreien Intervall spiographiert. Körpergewicht und Länge entsprachen der Altersnorm. Verwendet wurden die Tabellen aus der Medizinalstatistik der Hansestadt Hamburg, 1962, von HARNACK. Das Alter der Patienten betrug 5,5 - 15 Jahre. Die Asthmatiker wurden einer gesunden Gruppe von 91 Jungen im Alter von 5,5 - 15 Jahren gegenübergestellt (Tabelle 1 - 3, s. Anhang). Die Kinder waren altersentsprechend normal schwer und groß.

Die Ergebnisse der spiographischen Untersuchung lauteten:

1. Funktionelles Residualvolumen: 12 Jungen zeigten einen höheren, 2 einen niedrigeren Wert im Vergleich zu Gesunden (s. Abb. 1).
2. Vitalkapazität: 10 Jungen befanden sich unterhalb der Normgrenze (s. Abb. 2).

3. 1 Sekundenkapazität: 32 Jungen hatten Werte unter dem Soll (s. Abb. 3).
4. Residualvolumen: 25 Jungen besaßen ein erhöhtes Volumen (s. Abb. 4)
5. Totalkapazität: 10 Jungen hatten einen erhöhten Wert, bei 8 Jungen war das Volumen niedriger als normal (s. Abb. 5).
6. Residualvolumen / Totalkapazität: 28 Jungen wiesen Werte über der Norm auf (s. Abb. 6).
7. 1 Sekundenkapazität / Vitalkapazität: 42 Jungen lagen unterhalb der Norm (s. Abb. 7).

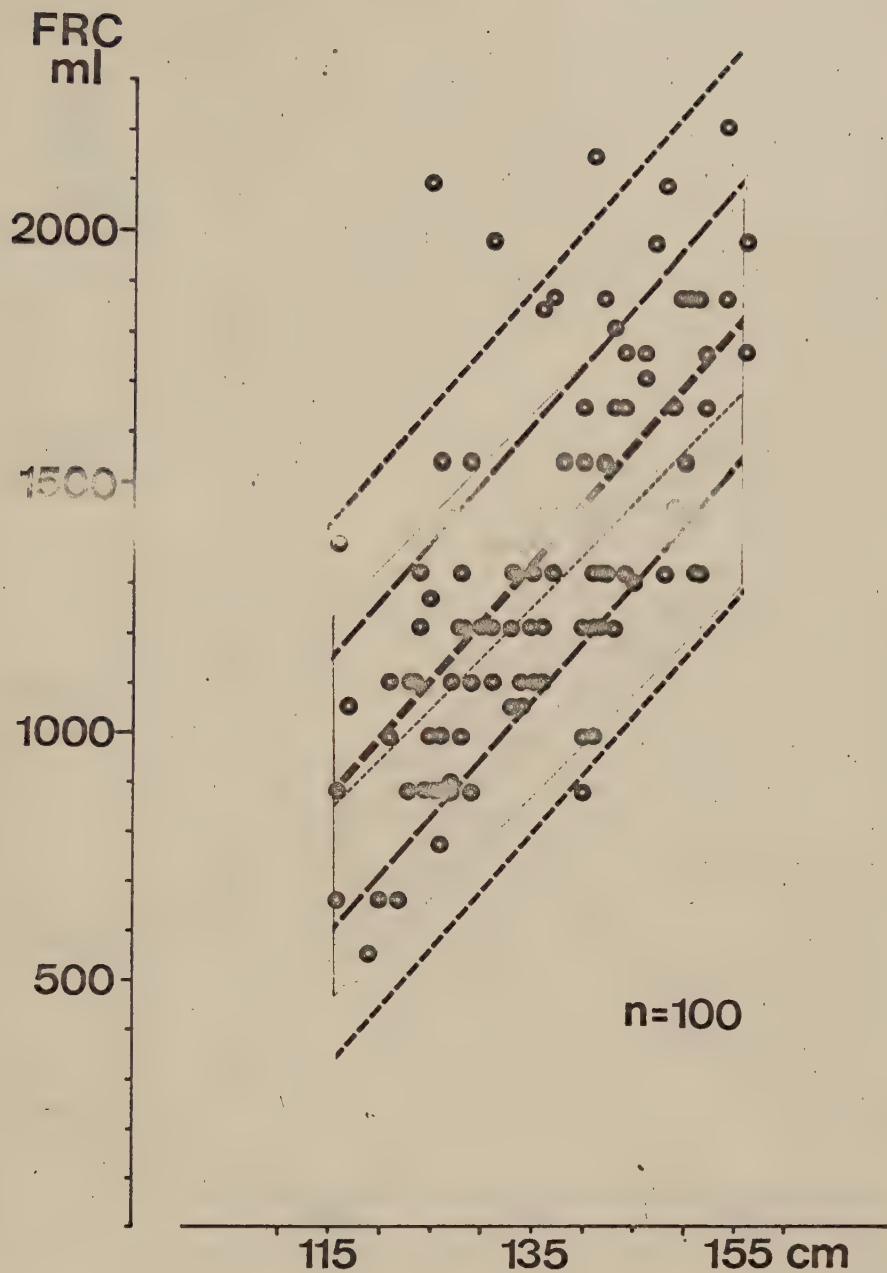


Abbildung 1:

Dargestellt ist das Funktionelle Residualvolumen in Abhängigkeit von der Körpergröße bei 100 Jungen mit Asthma bronchiale. Eingezeichnet sind die Meßpunkte, die Regressionsgerade sowie die einfache und doppelte Standardabweichung von der Regression. Die Regressionsgleichung lautet $y = 23,7 \times -1846$, der Korrelationskoeffizient $r = 0,67$, die Standardabweichung $S_{\bar{y}} = 274$. Für das gesunde Vergleichskollektiv von 91 Jungen lautet $y = 20,9 \times -1556$, $r = 0,74$, $S_{\bar{y}} = 192$

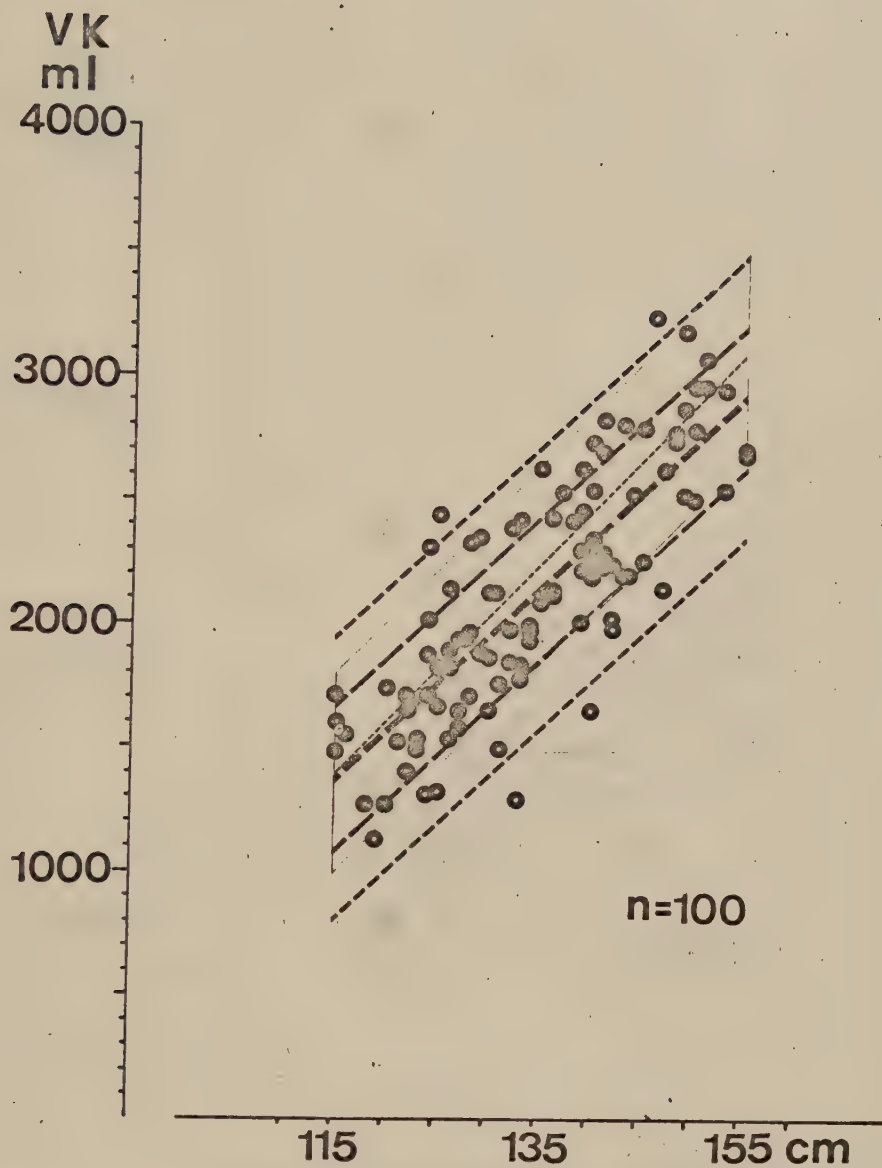


Abbildung 2:

Eingezeichnet ist die Vitalkapazität in Abhängigkeit von der Körpergröße bei 100 Jungen mit Asthma bronchiale. Angegeben sind die Meßpunkte, die Regressionsgerade sowie die einfache und doppelte Standardabweichung von der Regression. Berechnet sind die Regressionsgleichung $y = 38,7 \times -3078$, der Korrelationskoeffizient $r = 0,81$, die Standardabweichung $S_{\bar{y}} = 289$. Für das gesunde Vergleichskollektiv von 91 Jungen lautet $y = 42,6 \times -3498$, $r = 0,9$, $S_{\bar{y}} = 204$

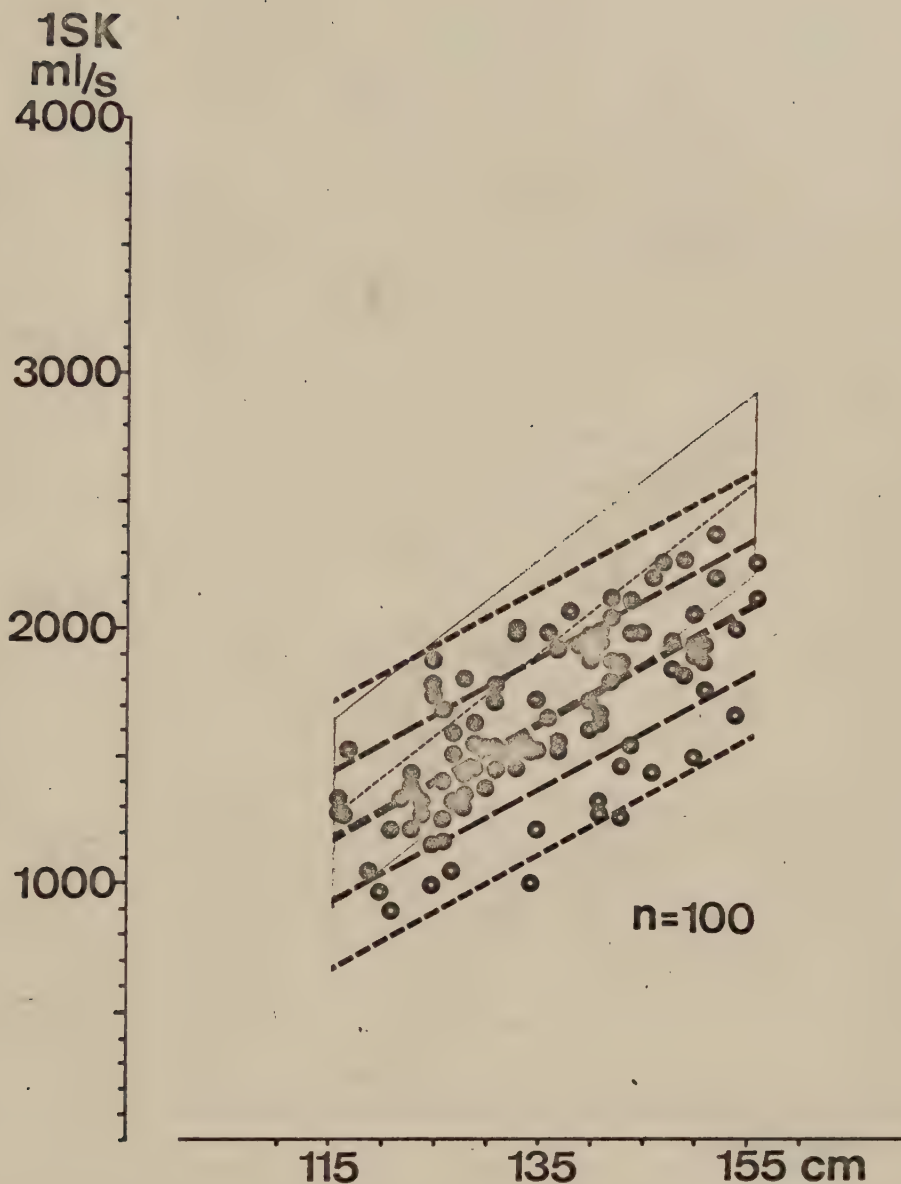


Abbildung 3:

Dargestellt ist die 1 Sekundenkapazität in Abhängigkeit von der Körpergröße bei 100 Jungen mit Asthma bronchiale. Eingezeichnet sind die Meßpunkte, die Regressionsgerade sowie einfache und doppelte Standardabweichung von der Regression. Die Regressionsgleichung lautet $y = 22,8 \times -1441$, der Korrelationskoeffizient $r = 0,67$, die Standardabweichung beträgt $S_{\Sigma} = 259$. Im Vergleich dazu ergibt sich für ein Kollektiv von 91 gesunden Jungen $y = 33,5 \times -2594$, $r = 0,88$, $S_{\Sigma} = 187$.

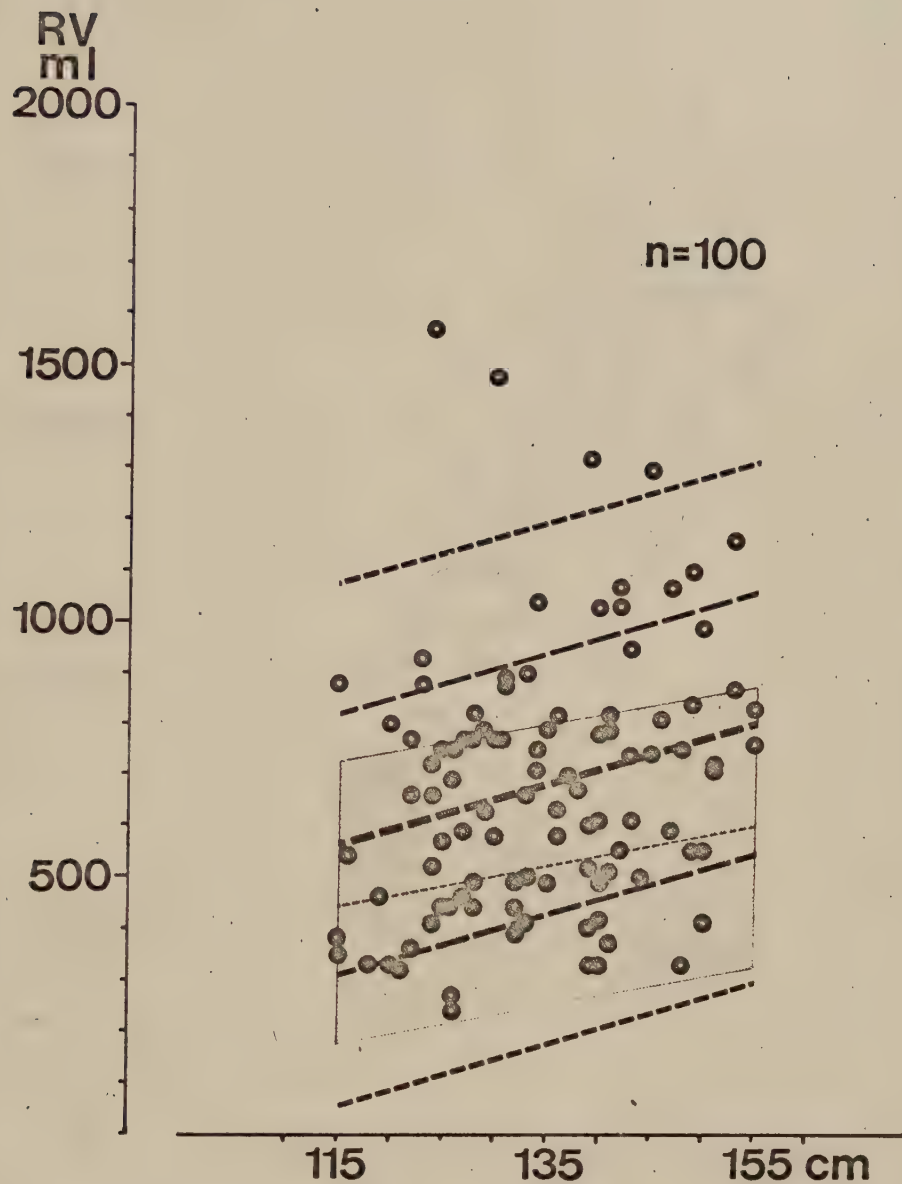


Abbildung 4:

Aufgeführt ist das Residualvolumen in Abhängigkeit von der Körpergröße bei 100 Jungen mit Asthma bronchiale. Eingezeichnet sind die Meßdaten, die Regressionsgerade sowie die einfache und doppelte Standardabweichung von der Regression. Die Regressionsfunktion lautet $y = 6,1 \times -142$, der Korrelationskoeffizient $r = 0,24$, die Standardabweichung $S_{\underline{z}} = 255$. Für das gesunde Vergleichskollektiv von 91 Jungen wurde berechnet $y = 4,0 \times -16$, $r = 0,28$, $S_{\underline{z}} = 138$.

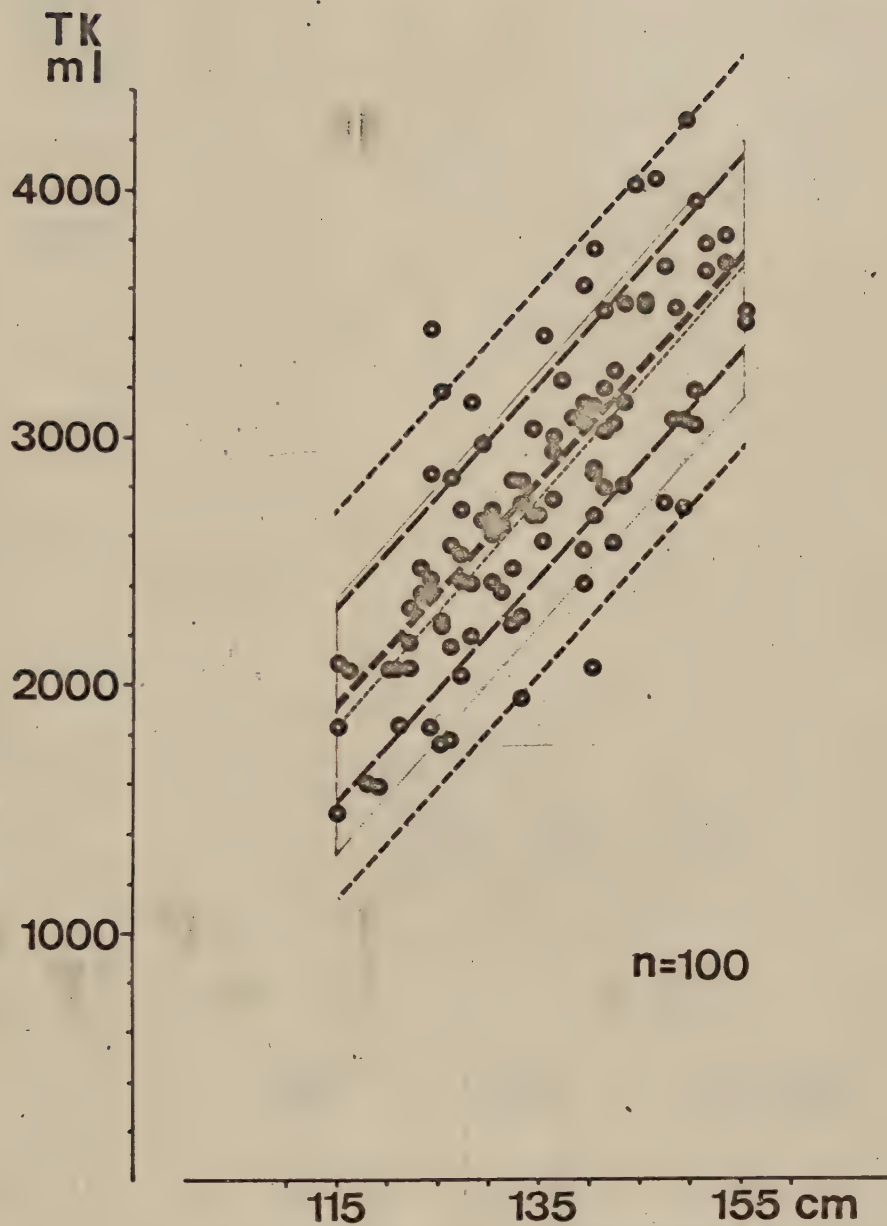


Abbildung 5:

Totalkapazität in Abhängigkeit von der Körpergröße bei 100 Jungen mit Asthma bronchiale. Aufgetragen sind die Meßpunkte, die Regressionsgerade sowie die einfache und doppelte Standardabweichung. Berechnet wurde $y = 46 \times -3365$, $r = 0,77$, $S_{\Sigma} = 398$. Für das gesunde Vergleichskollektiv von 91 Jungen gilt $y = 46,6 \times -3514$, $r = 0,87$, $S_{\Sigma} = 261$.

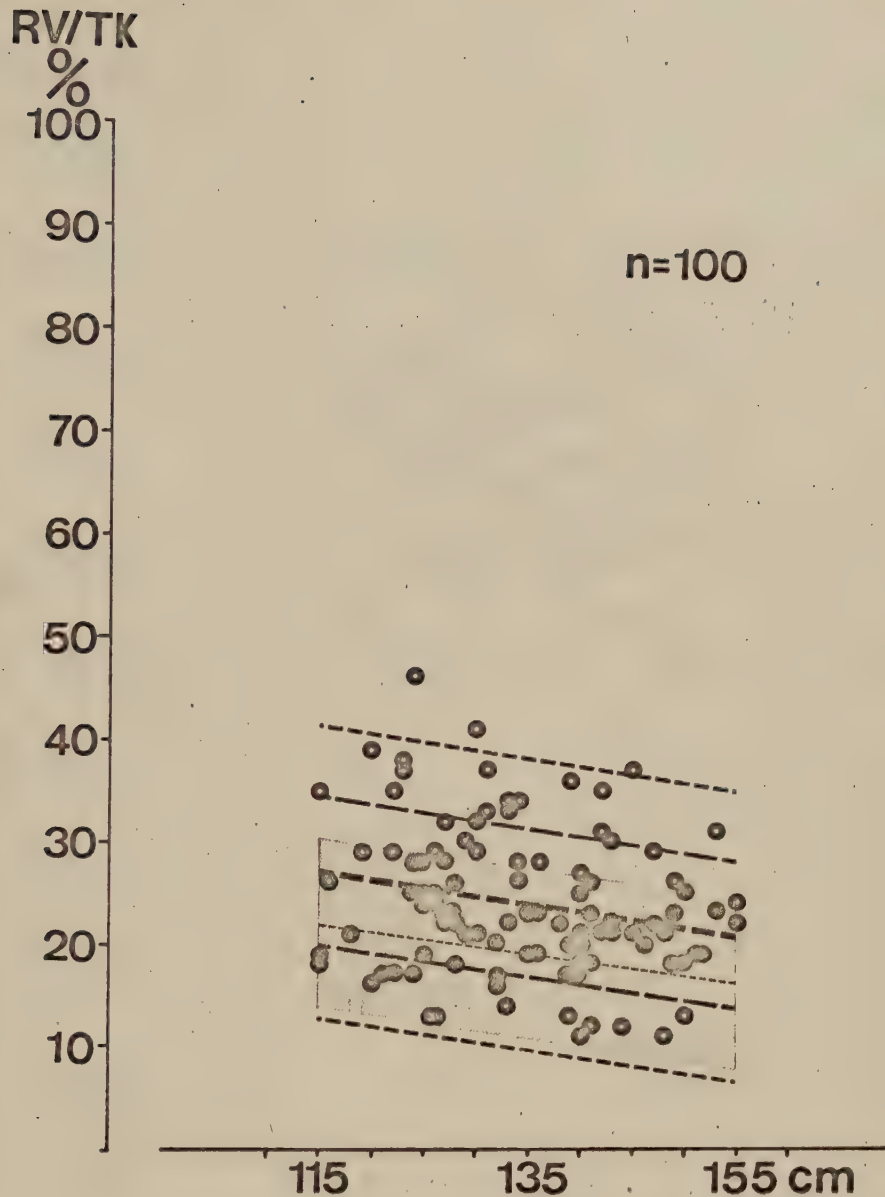


Abbildung 6:

Residualvolumen in Prozent der Totalkapazität in Abhängigkeit von der Körpergröße bei 100 Jungen mit Asthma bronchiale. Eingezeichnet sind die Meßdaten, die Regressionsgerade sowie einfache und doppelte Standardabweichung von der Regression. Die Regressionsgleichung lautet $y = -0,16x + 45$, der Korrelationskoeffizient beträgt $r = -0,22$ und die Standardabweichung errechnet sich mit $S_{\hat{y}} = 7$. Für das gesunde Vergleichskollektiv von 91 Jungen lautete $y = -0,14x + 38$, $r = -0,33$, $S_{\hat{y}} = 4$.

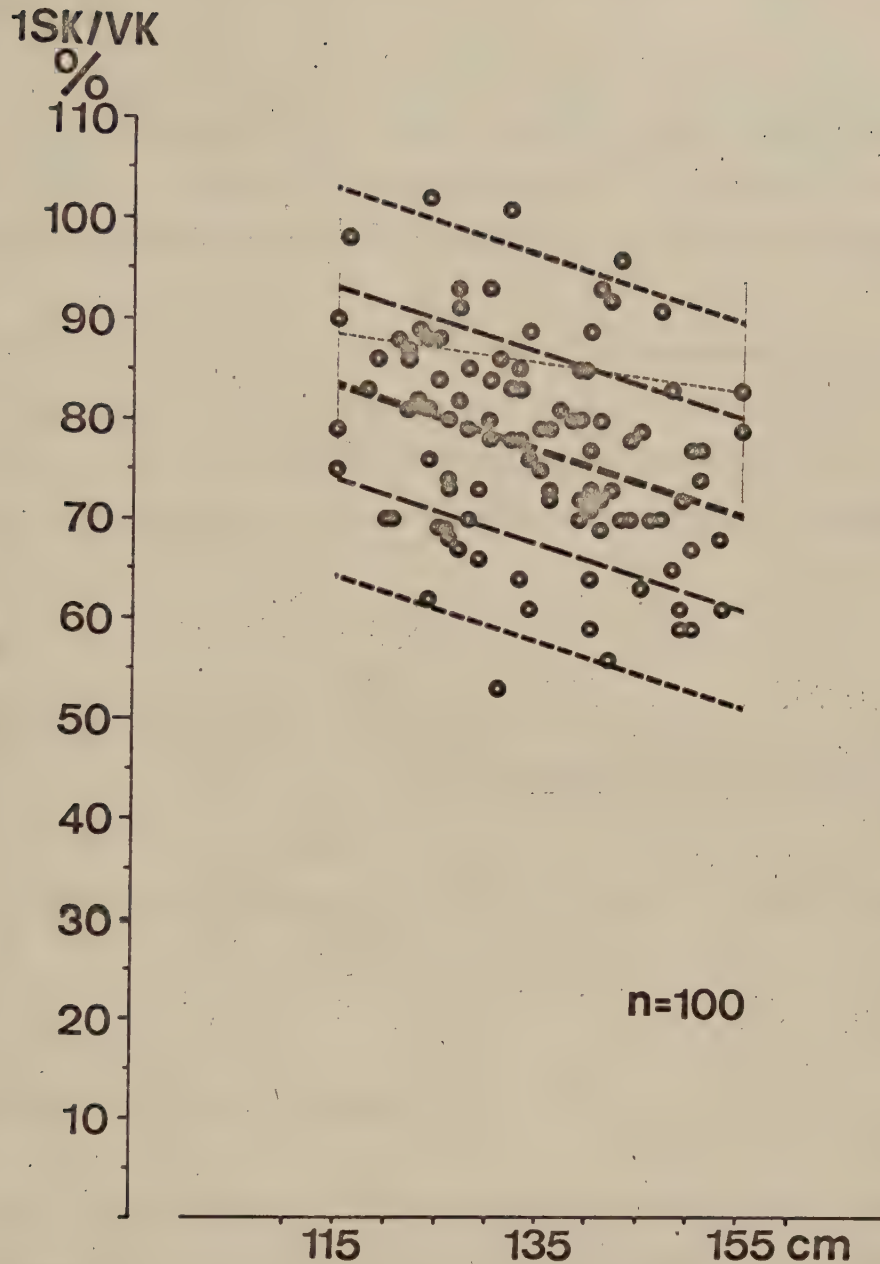


Abbildung 7:

Relative 1 Sekundenkapazität in Abhängigkeit von der Körpergröße bei 100 Jungen mit Asthma bronchiale. Aufgetragen sind Meßpunkte, Regressionsgerade, einfache und doppelte Standardabweichung von der Regression. $y = -0,32 \cdot x + 121$, $r = 0,33$, $S_{\hat{y}} = 10$. Für das gesunde Vergleichskollektiv von 91 Jungen gilt $y = -1,4 \cdot x + 1044$, $r = -0,24$, $S_{\hat{y}} = 6$.

1.2 Broncholysetest

Die 1 Sekundenkapazität wird in Ruhe registriert. Anschließend inhaliert der Patient 2 Hübe aus einem Dosieraerosol (ALUPENT, SULTANOL). Die 1 Sekundenkapazität wird danach über einen Zeitraum von 1/2 Stunde verfolgt.

Von 100 Jungen mit Asthmasyndrom war die 1 Sekundenkapazität bei 32 in Ruhe erniedrigt. Nach Broncholyse wiesen noch 9 Jungen eine 1 SK unterhalb der Norm auf. Nach zusätzlicher Behandlung mit Sekretolyse, Kortikosteroid verblieb nur 1 Patient, der eine chronisch eingeschränkte 1 Sekundenkapazität hatte.

Anzahl der Patienten	1 SK erniedrigt	1 SK erniedrigt n.Bronchospasmolyse	1 SK erniedrigt trotz intensiver Behandlung
100	32	9	1

1.3 Druckmessung im Kleinen Kreislauf ⁺⁾

Ist durch Lungenfunktionsprüfungen eine chronische Obstruktion festgestellt worden, so wird eine Rechtsherzkatheteruntersuchung vorgenommen. Die Untersuchung erfolgt am liegenden Patienten. Von der Femoralvene aus wird ein Cournand - Katheter bis in das rechte Herz und die Arteria Pulmonalis vorgeführt.

⁺⁾ Die Katheteruntersuchungen wurden in der I. Medizinischen Klinik B, Direktor Prof. Dr. F. LOOGEN, durchgeführt

Beispiel:

8 Jahre altes Mädchen mit chronischer Obstruktion bei Asthma bronchiale

RuheSpirographie:

Soll

1 SK	420 ml/s	1180 $\pm$ 433
VK	870 ml	1305 $\pm$ 463
1 SK/VK	48 %	90 $\pm$ 11
RV	780 ml	290 $\pm$ 243
TK	1650 ml	1587 $\pm$ 593
RV/TK	47 %	18 $\pm$ 8

Beurteilung: obstruktive Ventilationsstörung mit Überblähung der Lunge.

Broncholysetest:

1 SK	Ruhe	nach Bronchospasmolyse (3 Hübe ALUPENT)
	420	410 ml/s

Beurteilung: nach Bronchospasmolyse ist kein Anstieg der 1 SK zu erzielen

Arterielle Blutgase:

Soll

Sauerstoffsättigung (S_{aO_2})	85 %	95 - 98
akt. PH-Wert	7,34	7,35 - 7,45
Kohlensäurepartialdruck (PCO_2)	35,5 mmHg	35 - 45
Standard Bikarbonat	19,5 mÄqu/l	21 - 24
Basenüberschuß- bzw. Defizit (BE)	-5,5 mÄqu/l	$\pm$ 2,5

Beurteilung: arterielle Sauerstoffuntersättigung, leichte metabolische Azidose

Herzkatheter:

				<u>Soll</u>
rechter Vorhof	(RA)	7/0	mmHg	5/0
rechter Ventrikel	(RV)	75/0	mmHg	25/0
Arteria Pulmonalis	(AP)	75/40	mmHg	25/10
Mitteldruck Arteria Pulmonalis	(PAP)	58	mmHg	15

Beurteilung: Druckerhöhung in der Arteria Pulmonalis und im rechten Ventrikel

Zusammenfassende Beurteilung: schweres, chronisches Asthma bronchiale mit obstruktiver Ventilationsstörung, Lungenüberblähung, arterieller Sauerstoffuntersättigung, metabolischer Azidose und Druckerhöhung im Kleinen Kreislauf.

Druckmessungen im Kleinen Kreislauf mit Mikrokathetern werden am liegenden Patienten ausgeführt. Nach Punktion der Vena Femoralis wird unter kontinuierlicher Sichtkontrolle ein Polyäthylen Mikrokatheter in die Arteria Pulmonalis placiert. Ist der Mitteldruck in der Arteria Pulmonalis normal, so leisten die Kinder an einem Fahrradergometer Arbeit. Anschließend inhaliert der Proband 2 Hübe eines Bronchodilators aus einem Dosieraerosol. EKG und Pulmonalarteriendruck werden fortlaufend registriert.

6 Kinder mit einer chronischen Obstruktion wurden untersucht. In Ruhe wies bereits 1 Kind einen Mitteldruck in der Arteria Pulmonalis auf, der im oberen Normbereich lag. Unter der Belastung zeigten sich bei 3 Kindern deutlich pathologische Druckerhöhungen in der Arteria Pulmonalis. Nach Bronchospasmolyse konnte der Mitteldruck in der Arteria Pulmonalis bis auf eine Ausnahme auf Werte gesenkt werden, die dem Ruhewert entsprachen oder unter dem Ruhewert lagen (s. Abb. 8).

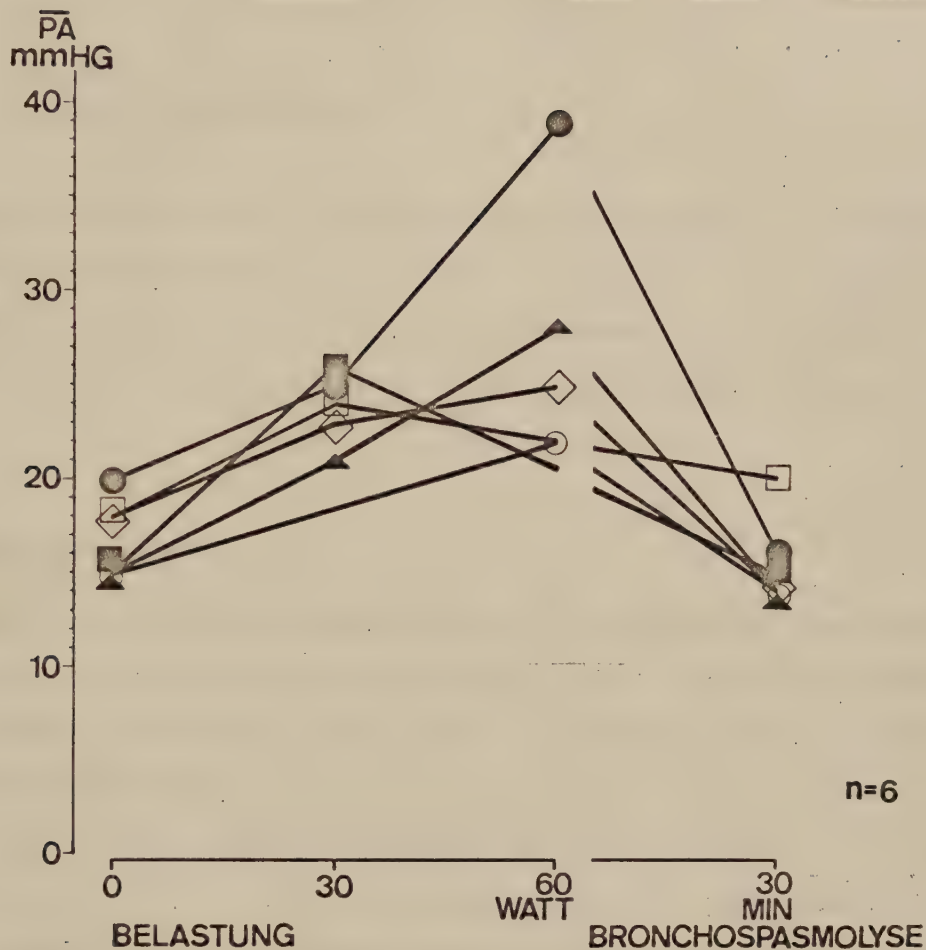


Abbildung 8:

Dargestellt ist der Pulmonalarteriendruck bei 6 Kindern mit einer chronischen Obstruktion. Der Mitteldruck wurde am liegenden Patienten gemessen, in Ruhe, während Belastung an einem Fahrradergometer bei 30 bzw. 60 Watt und 30 Minuten nach Bronchospasmolyse. In Ruhe wies ein Kind einen Mitteldruck in der Arteria Pulmonalis auf, der an der oberen Grenze der Norm lag. Unter der Belastung konnten bei 3 Kindern pathologische Druckerhöhungen in der Arteria Pulmonalis registriert werden. Nach Bronchospasmolyse fiel der Mitteldruck bis auf eine Ausnahme auf bzw. unter den Druck in der Arteria Pulmonalis bei Versuchsbeginn ab.

2. Lungenfunktionsprüfung nach körperlicher Belastung

2.1 Methodische Untersuchungen

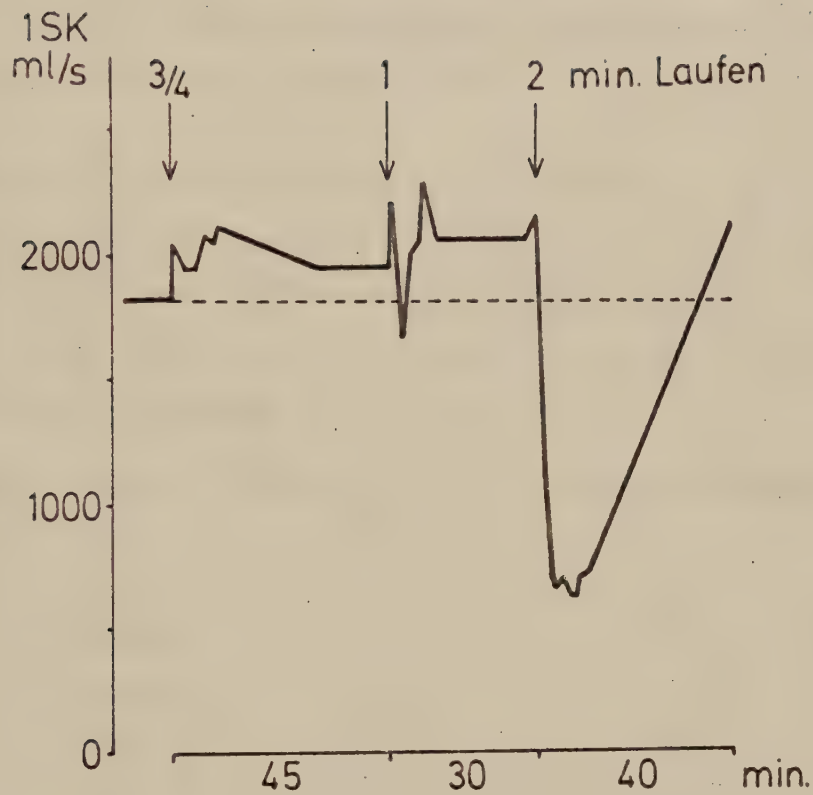
Körperliche Belastung kann bei Asthmatikern einen Reiz auf die Bronchien ausüben. Kurzzeitbelastung, z.B. Laufen von 1 Minute Dauer, führt zu einem Anstieg der 1 Sekundenkapazität nach der Belastung, länger dauernde Belastung ist gefolgt von einem Abfall der 1 Sekundenkapazität (s. Abb. 9).

2.1.1 Belastungsversuch

Für die Belastungsuntersuchung wird der Lauftest gewählt. Der Belastung voraus geht die Bestimmung der Lungenfunktion in Ruhe. Anschließend führen die Probanden einen Lauf zu ebener Erde von mindestens 6 Minuten Dauer aus. Die Geschwindigkeit des Laufes wird so gehalten, daß sich die Kinder anstrengen müssen. Es soll leichte "Atemlosigkeit" eintreten, die Laufdauer von 6 Minuten aber ohne Unterbrechung eingehalten werden. Nach Beendigung der Belastung wird die Lungenfunktion (1 Sekundenkapazität, Resistance oder thorakales Gasvolumen) in zeitlichen Abständen von 1 - 2 Minuten über einen Zeitraum von mindestens 10 Minuten gemessen. Danach inhalieren die Kinder ein Bronchospasmolytikum (2 Hübe eines Dosieraerosoles). 30 Minuten später wird die Lungenfunktion abschließend registriert.

2.1.2 Labilitätsindex nach JONES

Der Labilitätsindex nach JONES dient als Maß für die Stärke der Änderung der 1 Sekundenkapazität im Belastungsversuch. Der Labilitätsindex errechnet sich aus der Differenz des höchsten Wertes der 1 SK (nach Bronchospasmolyse) und des niedrigsten Wertes der 1 SK (nach Belastung) bezogen auf den Sollwert der 1 SK (nach Körpergröße des Probanden).



Vo.P

Abbildung 9:

Verhalten der 1 Sekundenkapazität bei einem Asthmатiker nach körperlicher Belastung durch einen Dauerlauf. Laufen von 3/4 Minute Dauer führte bei dem Patienten zu einem Anstieg der 1 Sekundenkapazität. Nach einminütiger Laufbelastung war ein kurzzeitiger Anstieg der 1 Sekundenkapazität gefolgt von einem leichten Abfall und einem erneuten Wiederanstieg der 1 Sekundenkapazität. Nach einem Lauf von 2 Minuten Dauer fiel die 1 Sekundenkapazität steil ab, um dann spontan allmählich wieder anzusteigen.

$$LI (\%) = \frac{\text{Differenz aus höchstem und niedrigstem Wert der 1 SK (I)}}{\text{Sollwert der 1 SK (I)}} \times 100$$

Der Labilitätsindex wird in Prozent angegeben. Patienten mit einem Labilitätsindex über 30 % besitzen ein hochlabiles Bronchialsystem; Patienten mit einem $LI < 30 \%$ haben wenig labile Bronchien.

Die Verteilung des Labilitätsindex nach JONES bei 100 Jungen mit Asthma und 6 Gesunden geht aus Abbildung 10 hervor. Gesunde hatten einen Labilitätsindex von 4 - 11 %. Bei 33 % der Jungen mit Asthma bronchiale war der LI kleiner als 30 %. 67 % der Jungen wiesen einen LI über 30 % auf. Im einzelnen zeigte sich folgende Verteilung:

Labilitätsindex nach JONES (%)	Anzahl der Patienten
0 - 9	1
10 - 19	15
20 - 29	17
30 - 39	13
40 - 49	18
50 - 59	22
60 - 69	10
70 - 79	3
80 - 89	1

2.1.3 Ruhespirographie bei Asthmatikern mit einem Labilitätsindex $< 30 \%$, einem $LI > 30 \%$ und Gesunden

Für die einzelnen Werte der Ruhespirographie werden von 33 Jungen mit wenig labilem Bronchialsystem ($LI < 30 \%$), 67 Jungen mit hochlabilem Bronchialsystem ($LI > 30 \%$) und 91 gesunden Jungen die Regressionsfunktion und Korrelationskoeffizienten erstellt (s. Tab. 4).

LI bezogen auf den Sollwert der 1SK

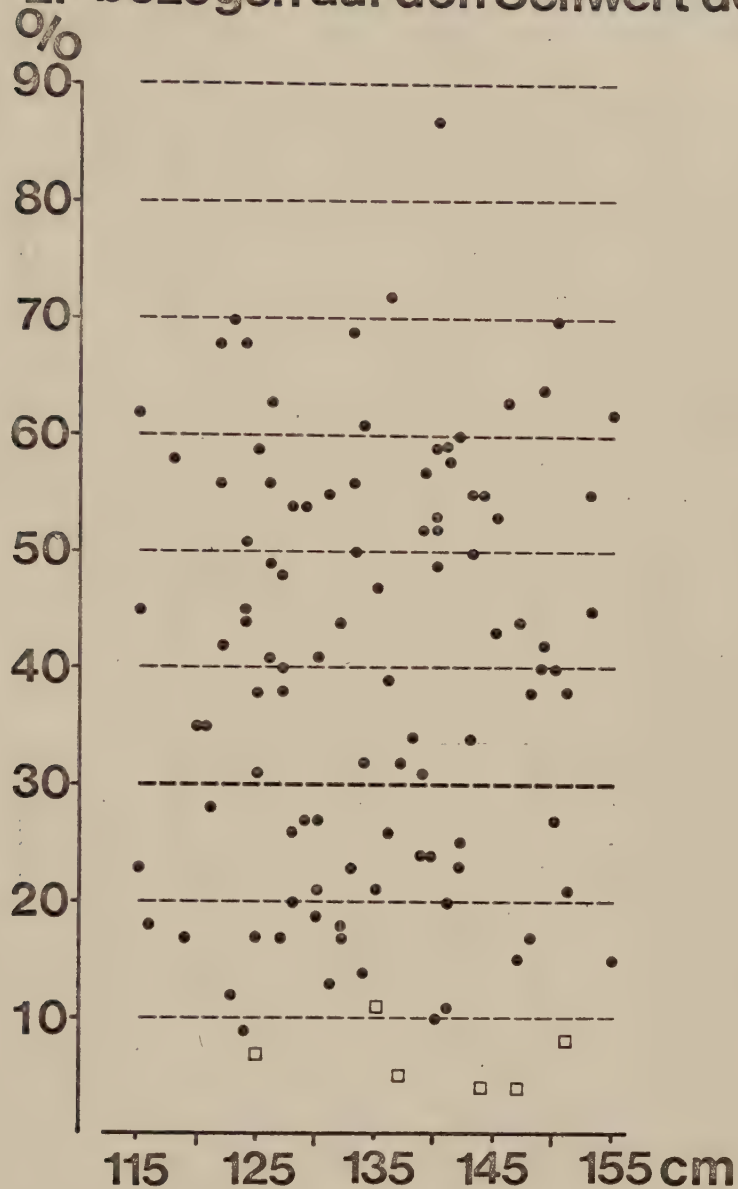


Abbildung 10:

Die Abbildung gibt die Verteilung des Labilitätsindex nach JONES bei 6 gesunden Kindern ($\square$) und 100 Jungen mit Asthma bronchiale ($\bullet$) wieder. Aufgetragen ist der Labilitätsindex (LI %) in Abhängigkeit von der Körpergröße der Patienten. Der Labilitätsindex schwankte bei Gesunden zwischen 4 - 11 %. Für 33 % der Asthmatiker errechnete sich ein $LI < 30 \%$, bei 67 % der Asthmatiker betrug der $LI > 30 \%$.

Tabelle 4: Regressionsfunktionen und Korrelationskoeffizienten für Asthmatiker mit einem Labilitätsindex < 30 % bzw. > 30 % und Gesunden

	LI < 30 % n = 33	LI > 30 % n = 67	Gesunde n = 91
1. Funktionelles Residualvolumen:	$y = 18,4 \times -1210 \quad r = 0,59$	$y = 25,9 \times -2109 \quad r = 0,70$	$y = 20,9 \times -1556 \quad r = 0,74$
2. Vitalkapazität:	$y = 34,4 \times -2556 \quad r = 0,82$	$y = 40,8 \times -3334 \quad r = 0,80$	$y = 42,6 \times -3498 \quad r = 0,90$
3. 1 Sekundenkapazität:	$y = 26,1 \times -1797 \quad r = 0,80$	$y = 22,6 \times -1449 \quad r = 0,66$	$y = 33,5 \times -2594 \quad r = 0,88$
4. Residualvolumen:	$y = 1,8 \times + 399 \quad r = 0,08$	$y = 9,5 \times - 567 \quad r = 0,34$	$y = 4,0 \times - 16 \quad r = 0,28$
5. Totalkapazität:	$y = 38,5 \times -2486 \quad r = 0,70$	$y = 50,8 \times -3971 \quad r = 0,79$	$y = 46,6 \times -3514 \quad r = 0,87$
6. Residualvolumen/ Totalkapazität:	$y = -0,15 \times + 43 \quad r = -0,20$	$y = -0,1 \times + 38 \quad r = -0,13$	$y = -0,14 \times + 38 \quad r = -0,33$
7. 1 Sekundenkapazität/ Vitalkapazität:	$y = -0,01 \times + 84 \quad r = -0,01$	$y = -0,31 \times + 117 \quad r = -0,35$	$y = -1,4 \times + 1044 \quad r = -0,24$

Mit Hilfe von Homogenitätstests werden jeweils die Regressionsgeraden für 2 Gruppen miteinander verglichen:

Asthmatiker mit einem $LI < 30 \%$	- Gesunde
Asthmatiker mit einem $LI > 30 \%$	- Gesunde
Asthmatiker ($LI < 30 \%$)	- Asthmatiker ($LI > 30 \%$)

Der erste Test prüft, ob überhaupt ein Unterschied vorliegt; der zweite Test, ob sich die Steigungen der Regressionsgeraden voneinander unterscheiden. Die F-Werte der Homogenitätstests werden als deskriptive Maßzahlen für die Unterschiede benutzt, wobei + die Überschreitung der 5 % Schranke, ++ die Überschreitung der 1 % Schranke und +++ die Überschreitung der 5 ‰ Schranke bedeuten (s. Tab. 5).

Ein Vergleich der Regressionsgeraden von Asthmatikern ($LI < 30 \%$) und Gesunden ergab für die allgemeine Homogenität einen signifikanten Unterschied für die Vitalkapazität, die absolute und relative 1 SK, das Residualvolumen und den prozentualen Anteil des Residualvolumens an der Totalkapazität. Für die Gleichheit der Steigung ließ sich kein signifikanter Unterschied errechnen.

Asthmatiker mit einem $LI > 30 \%$ zeigten im Vergleich mit Gesunden in ihren Regressionen einen statistisch relevanten Unterschied für die allgemeine Homogenität in dem Funktionellen Residualvolumen, der absoluten und relativen 1 SK sowie dem RV/TK Verhältnis. Die Steigung der Regression wies für die absolute 1 SK einen signifikanten Unterschied auf.

Für Asthmatiker mit einem $LI < 30 \%$ bzw. $LI > 30 \%$ fand sich ein signifikanter Unterschied für die allgemeine Homogenität in den Regressionsfunktionen der relativen 1 SK.

Tabelle 5: Homogenitätstests für die einzelnen Regressionsgeraden der Meßwerte der Ruhespirographie bei Asthmatikern mit einem Labilitätsindex $< 30\%$ bzw. $> 30\%$ und Gesunden. Die F-Werte der Homogenitätstests dienen als Maßzahlen für die Unterschiede: + Überschreitung der 5 % Schranke, ++ Überschreitung der 1 % Schranke, +++ Überschreitung der 5 ‰ Schranke

	FRC	VK	1 SK	RV	TK	RV/TK	1 SK/VK
Asthmatiker (LI $< 30\%$) - Gesunde							
	allgemeine Homogenität	+++	+++	+++	-	+++	+
	Gleichheit der Steigung	-	-	-	-	-	-
Asthmatiker (LI $> 30\%$) - Gesunde							
	allgemeine Homogenität	-	+++	+++	-	+++	+++
	Gleichheit der Steigung	-	++	-	-	-	-
Asthmatiker (LI $< 30\%$) - Asthmatiker (LI $> 30\%$)							
	allgemeine Homogenität	-	-	-	-	-	+++
	Gleichheit der Steigung	-	-	-	-	-	-

2.1.4 Labilitätsindex und bronchialer Strömungswiderstand

Der Zusammenhang zwischen dem Labilitätsindex nach JONES und der Resistance wurde an 56 Asthmatikern im Alter von 6 - 12 Jahren überprüft. 1 Sekundenkapazität und Resistance wurden in Ruhe sowie fortlaufend nacheinander nach der körperlichen Belastung bzw. nach Bronchospasmolyse bestimmt. Der Labilitätsindex wurde aus den Änderungen der 1 SK zum altersentsprechenden Sollwert der 1 SK errechnet und zum jeweils höchsten Wert der Resistance in Beziehung gesetzt (s. Abb. 11). Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % wurde getestet, ob der Regressionskoeffizient von Null verschieden ist. Es ergab sich ein t-Wert ($t_{54} = 7,375$), der einem Wert von $p < 0,001$ entsprach.

Wird im gleichen Versuch der Zusammenhang zwischen dem Labilitätsindex nach JONES und der Änderung der Resistance (Anstieg nach körperlicher Belastung und Abfall nach Bronchospasmolyse) betrachtet, so errechnete sich ein t-Wert ($t_{54} = 8,164$). Dieser entsprach einem $p < 0,001$. Die Regressionsfunktion lautete $y = 0,26 x - 1,74$, $r = 0,74$ (s. Abb. 12).

Wird eine Änderung der Resistance von über 6 cm H₂O/l/sec als Maß für ein hochlabiles Bronchialsystem festgelegt, so zeigten von 23 Kindern mit einem LI < 30 % 5 Kinder und von 33 Kindern mit einem LI > 30 % 21 Kinder eine Resistance-Änderung von über 6 cm H₂O/l/sec. Bei einem LI von über 50 % konnten 10 von 11 Kinder den geforderten Wert von 6 cm H₂O/l/sec überschreiten (s. Abb. 12).

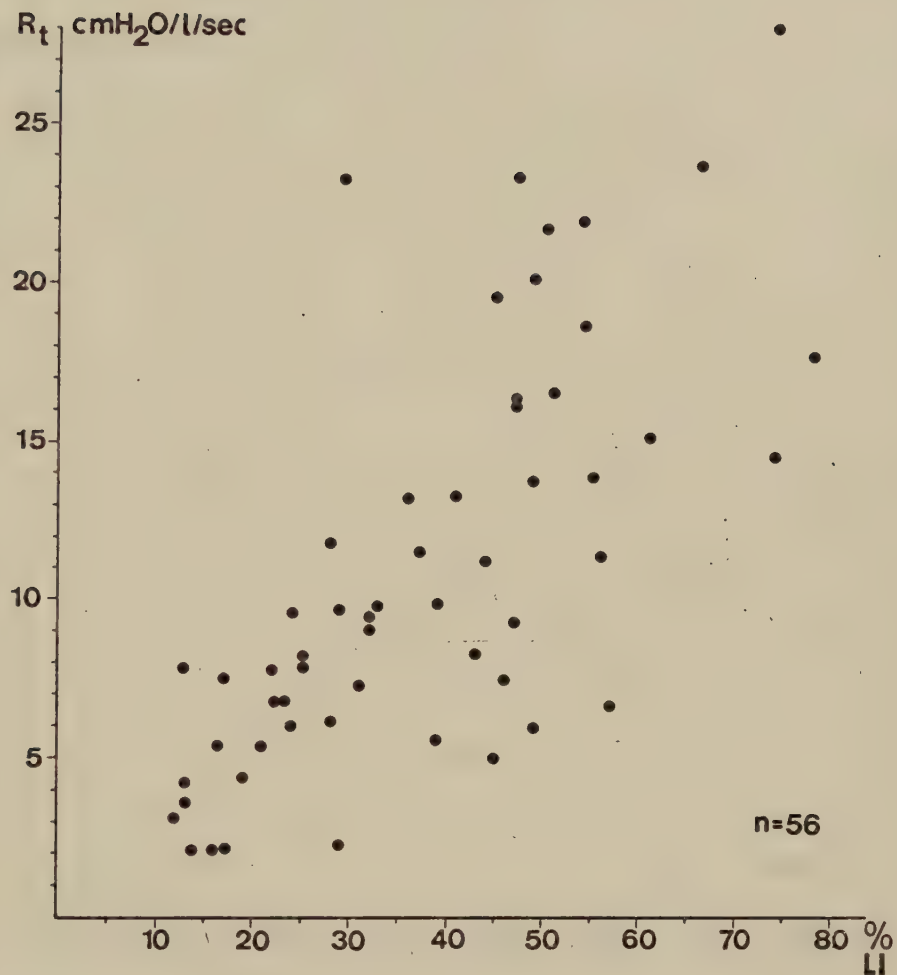


Abbildung 11:

Labilitätsindex und bronchialer Strömungswiderstand. Eingezeichnet sind der LI nach JONES und der höchste Werte der Resistance von 56 Kindern mit Asthma bronchiale im Belastungsversuch. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % wurde getestet, ob der Regressionskoeffizient von Null verschieden ist. Es ergab sich ein t-Wert ($t_{54} = 7,375$), der einem Wert von $p < 0,001$ entsprach. Die Regressionsfunktion lautete $y = 0,27x + 0,85$, $r = 0,71$.

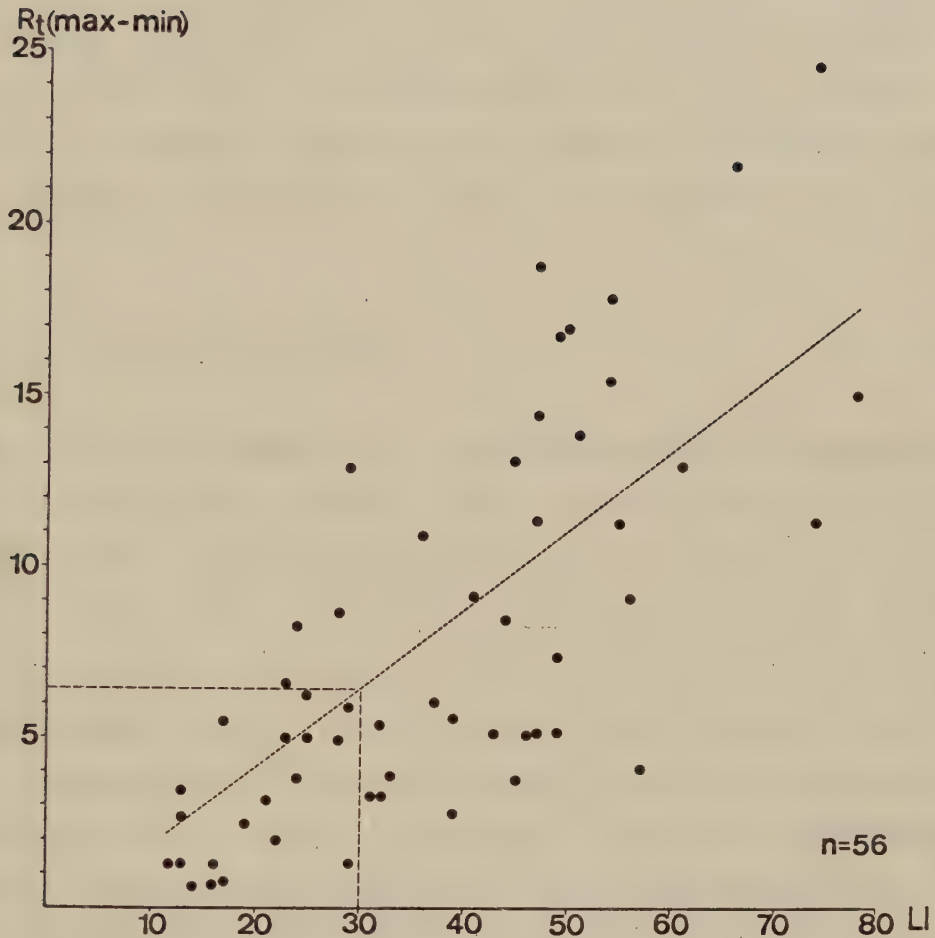


Abbildung 12:

Zusammenhang zwischen Labilitätsindex und maximaler Änderung des bronchialen Strömungswiderstandes im Belastungsversuch bei 56 Kindern mit Asthma bronchiale. Dargestellt sind der LI nach JONES und die Änderung der Resistance (nach Belastung bzw. nach Bronchospasmolyse). Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % wurde getestet, ob der Regressionskoeffizient von Null verschieden ist. Es ergab sich ein t-Wert ($t_{54} = 8,164$), der einem $p < 0,001$ entsprach.

2.1.5 Labilitätsindex nach JONES und nach GODFREY

Der Labilitätsindex kann auch nach der Formel von GODFREY berechnet werden. Im Gegensatz zu JONES wird bei dem LI nach GODFREY die Änderung der Lungenfunktion nicht auf den altersentsprechenden Sollwert, sondern auf den Ruhewert bei Versuchsbeginn bezogen. Mit steigendem Labilitätsindex verschoben sich die Meßpunkte in Richtung des GODFREY'schen Labilitätsindex (s. Abb. 13).

2.1.6 Änderung der 1 Sekundenkapazität

In Abb. 14 ist das Verhalten der 1 Sekundenkapazität im Belastungsversuch bei 100 Jungen mit Asthma brónchiale und 6 Gesunden dargestellt. Die maximalen Änderungen der 1 Sekundenkapazität betrugen z.B. bei Kindern mit einer Körpergröße von 120 - 124 cm 440 ml/s für einen Labilitätsindex $< 30\%$ und 1100 ml/s für einen LI $> 30\%$. Der altersentsprechende Sollwert (Mittelwert) der 1 Sekundenkapazität lautet 1423 ml/s. Bei Kindern mit einer Körpergröße von 150 cm variierte die 1 Sekundenkapazität im Belastungsversuch um 720 ml/s bei einem Labilitätsindex $< 30\%$ und um 1850 ml/s bei einem LI $> 30\%$. Der altersentsprechende Sollwert der 1 SK beträgt im Mittel 2427 ml/s. Bei Gesunden änderte sich die 1 Sekundenkapazität maximal um 260 ml/s unter der Belastung.

2.1.7 Abfall der 1 Sekundenkapazität

Bei 100 Jungen, die den Belastungstest ausführten, wurde der Abfall der 1 Sekundenkapazität unter den Ruhewert der 1 SK nach der Belastung gemessen. Der Abfall der 1 SK wurde gegen den im gleichen Test rechnerisch ermittelten Labilitätsindex in Beziehung gesetzt. Von 67 Kindern mit einem Labilitätsindex $> 30\%$ wiesen 59 einen Abfall der 1 SK von mehr als 25 % im Belastungstest auf. Von 33 Jungen mit einem LI $< 30\%$ hatten 3 Kinder einen Abfall der 1 SK von über 25 % (s. Abb. 15).

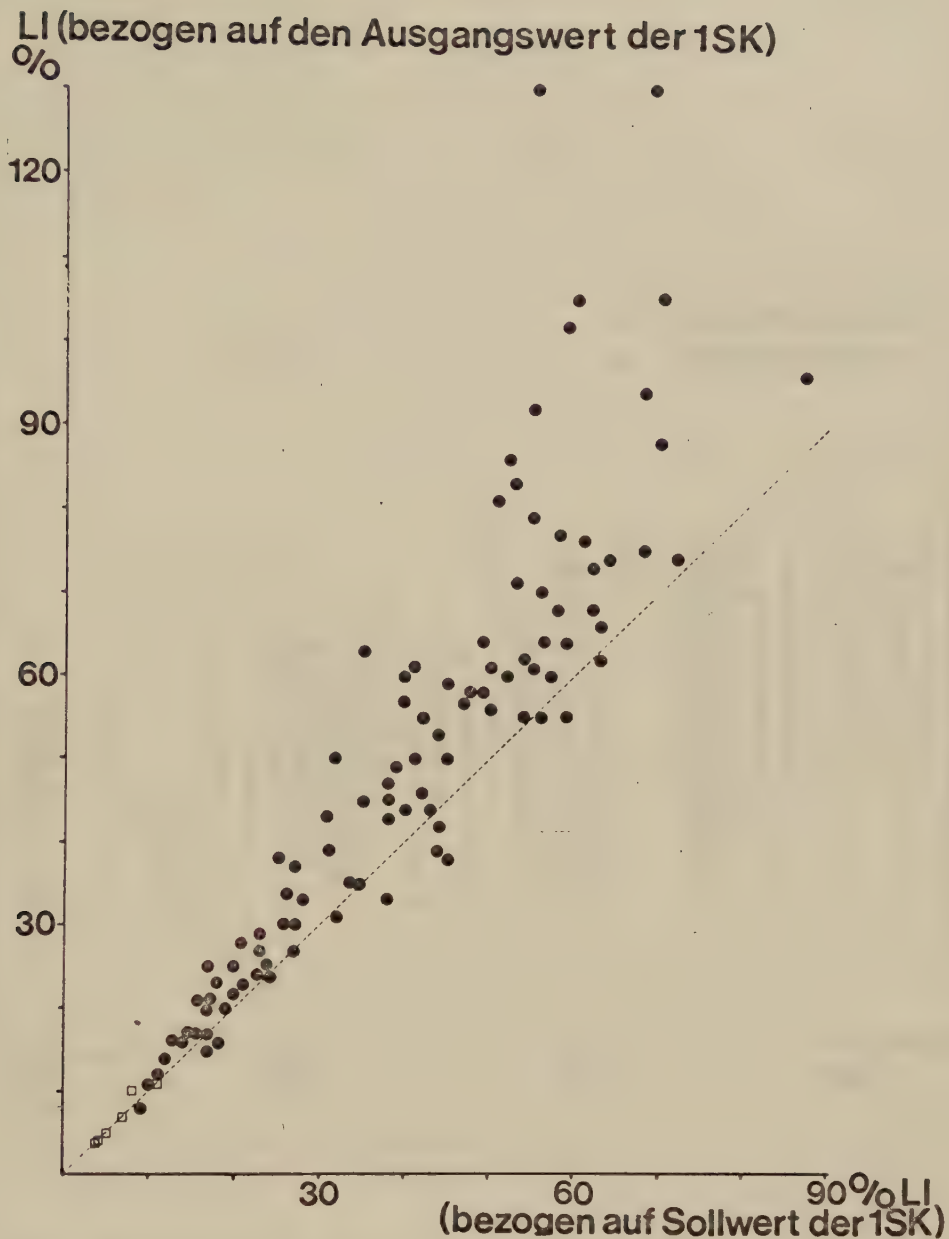


Abbildung 13:

Der Labilitätsindex nach JONES und GODFREY. Dargestellt sind die Meßwerte von 100 Jungen mit Asthma bronchiale (●) und 6 Gesunden (□). Eingezeichnet ist eine Gerade mit der Steigung 1. Änderungen der 1 SK im Belastungsversuch werden für den Labilitätsindex nach JONES auf den altersentsprechenden Sollwert der 1 SK, nach GODFREY auf den Ruhewert der 1 SK bei Versuchsbeginn bezogen. Mit steigendem LI verschieben sich die Meßpunkte in Richtung des GODFREY'schen Labilitätsindex.

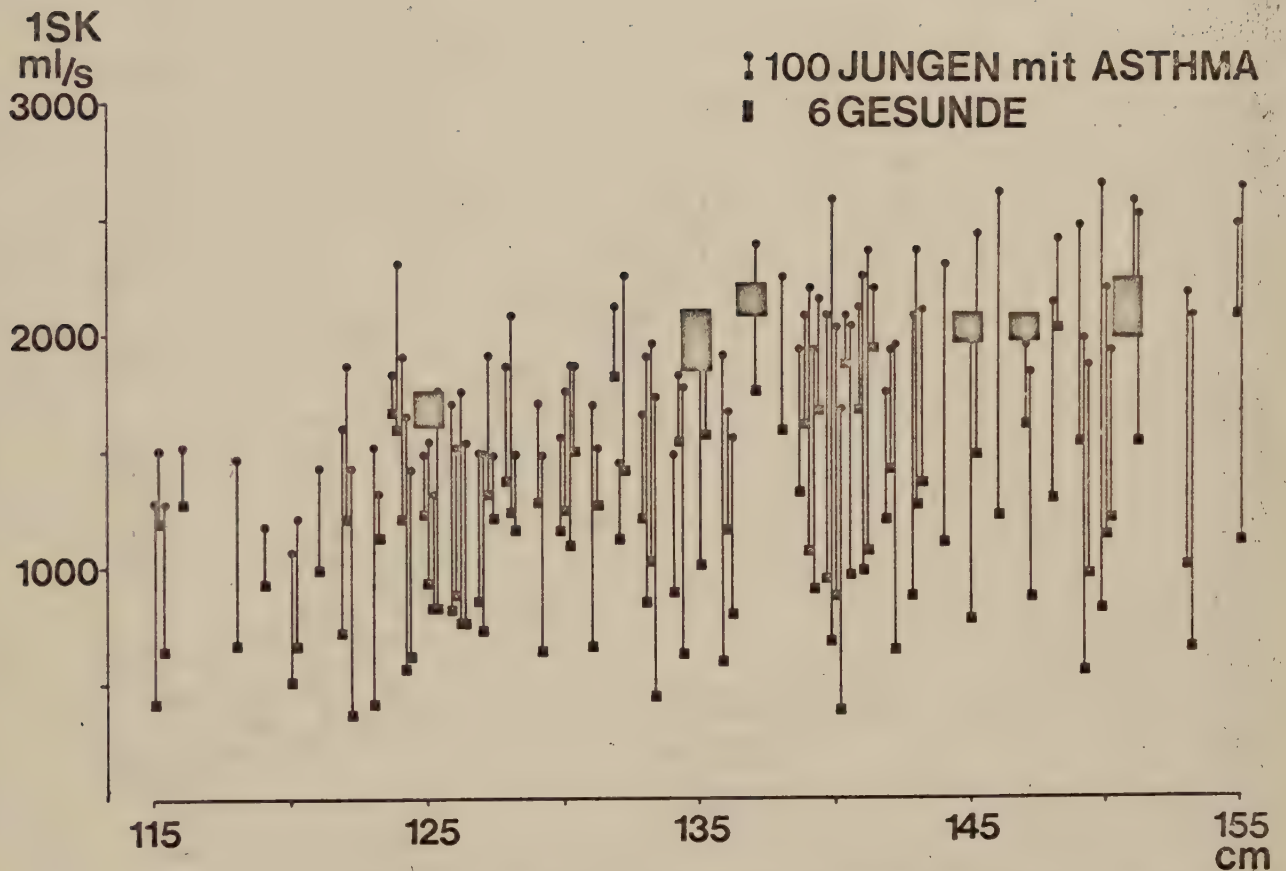


Abbildung 14:

Verhalten der 1 Sekundenkapazität im Belastungsversuch bei 100 Jungen mit Asthma bronchiale und 6 Gesunden. Eingezeichnet sind der tiefste Wert der 1 SK nach körperlicher Belastung (■) und der höchste Wert nach Bronchospasmolyse (○). In Abhängigkeit von der Körpergröße änderte sich die 1 Sekundenkapazität bei 120 - 124 cm um maximal 440 ml/s (Labilitätsindex $< 30\%$) bzw. 1100 ml/s (LI $< 30\%$). Bei Kindern von 150 cm Körperlänge betrugen die Änderungen der 1 SK maximal 720 ml/s (LI $< 30\%$) bzw. 1850 ml/s (LI $> 30\%$). Gesunde wiesen Schwankungen der 1 SK um maximal 260 ml/s auf.

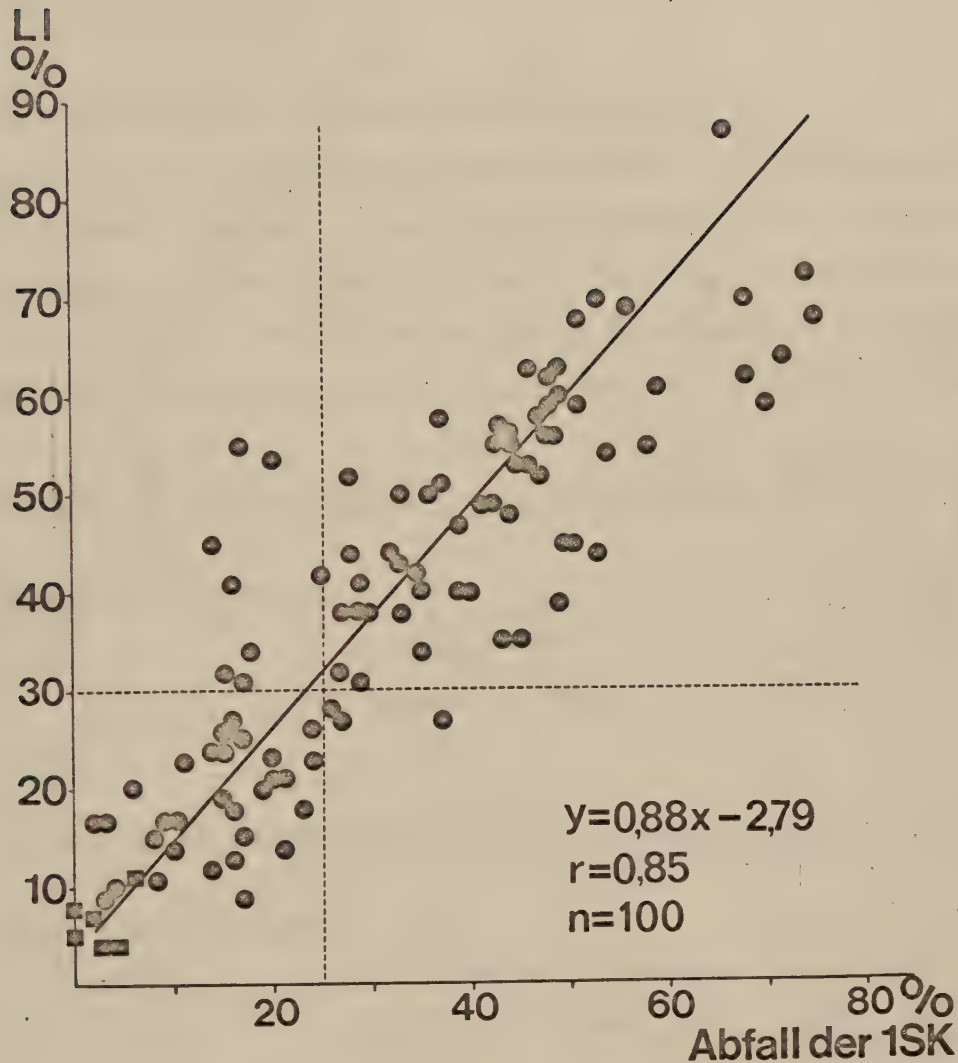


Abbildung 15:

Der Abfall der 1 Sekundenkapazität unter den Ruhewert nach körperlicher Belastung wurde in Beziehung gesetzt zum Labilitätsindex, der im gleichen Test ermittelt wurde. Der Abfall der 1 SK nach der Belastung bestimmt wesentlich die Höhe des Labilitätsindex. Bei einem LI > 30 % fiel die 1 SK um mehr als 25 % unter den Ausgangswert bei 59 von 67 Kindern ab. Ein Absinken der 1 SK um mehr als 25 % wurde dagegen nur bei 3 von 33 Kindern mit einem LI < 30 % beobachtet.

2.1.8 Thorakales Gasvolumen

Das expiratorische thorakale Gasvolumen wurde in Ruhe, 3 und 7 Minuten nach Beendigung der Laufbelastung sowie 30 Minuten nach Bronchospasmolyse gemessen. Es wurden 2 Gruppen von je 25 Kindern gebildet. Der Labilitätsindex der Patienten der Gruppe I betrug über 30 %, der LI der Gruppe II unter 30 %. Verglichen werden sollte der Anstieg des thorakalen Gasvolumens in der Gruppe I und II 3 Minuten nach Beendigung der Laufbelastung (s. Abb. 16, 17 und 18).

Gruppe I, 18 Jungen und 7 Mädchen, Labilitätsindex $53 \% \pm 11 \%$

Thorakales Gasvolumen in Ruhe	$2,05 \pm 0,43$ l
3 Minuten nach Belastung	$2,79 \pm 0,79$ l
Zunahme im Mittel	0,74 l

Gruppe II, 19 Jungen und 6 Mädchen, Labilitätsindex $20 \% \pm 6 \%$

Thorakales Gasvolumen in Ruhe	$1,96 \pm 0,40$ l
3 Minuten nach Belastung	$2,19 \pm 0,67$ l
Zunahme im Mittel	0,23 l

Ein Vergleich zwischen Asthmatikern mit einem Labilitätsindex $>30 \%$ und $<30 \%$ ergab einen stärkeren Anstieg des thorakalen Gasvolumens nach der Belastung für die Kinder mit einem höheren Labilitätsindex ($p < 0,0005$).

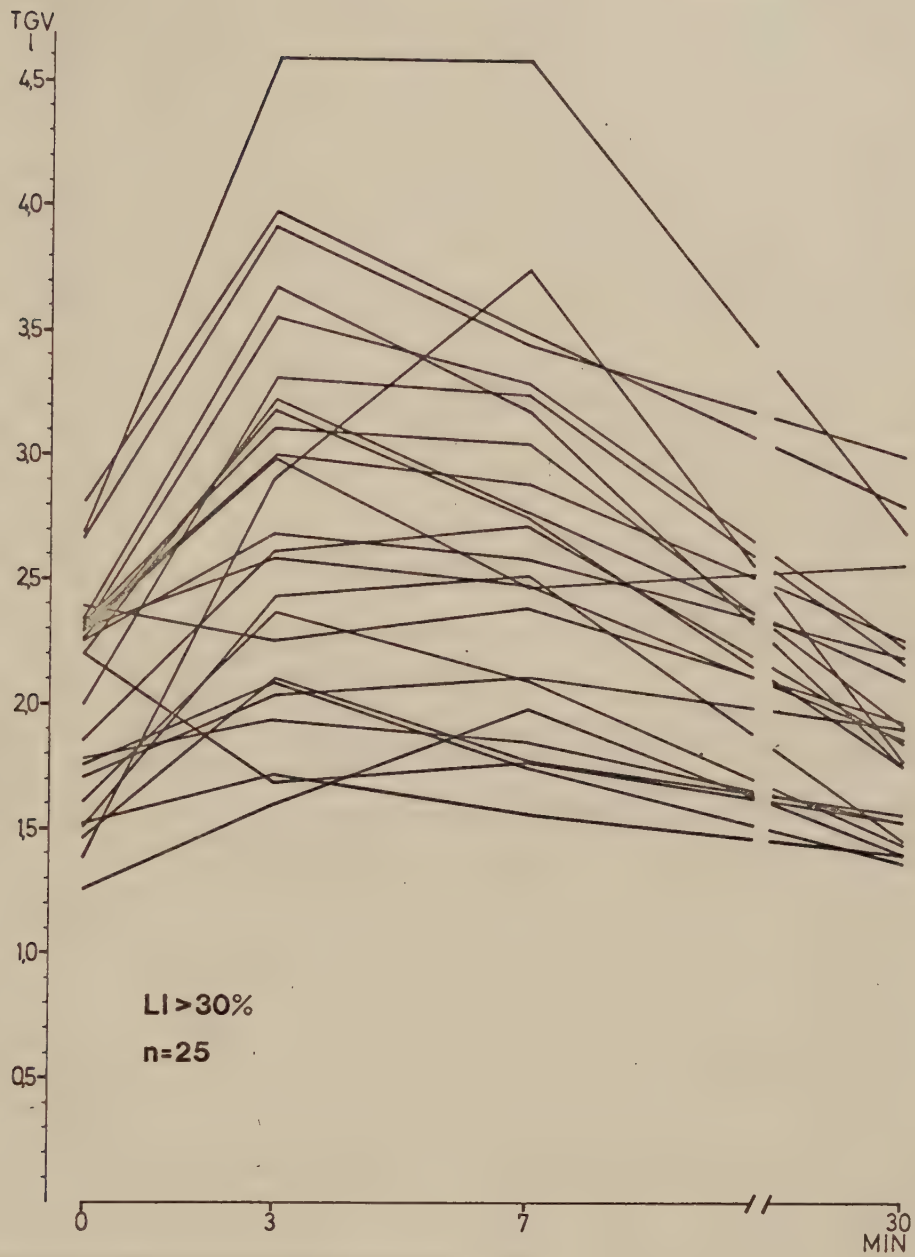


Abbildung 16:

Thorakales Gasvolumen im Belastungsversuch bei 25 Kindern mit hochlabilem Bronchialsystem. Eingetragen sind das TGV in Ruhe, 3 und 7 Minuten nach der Belastung sowie 30 Minuten nach Bronchospasmolyse. Die Mehrzahl der Kinder zeigte einen deutlichen Anstieg des TGV nach der Belastung.

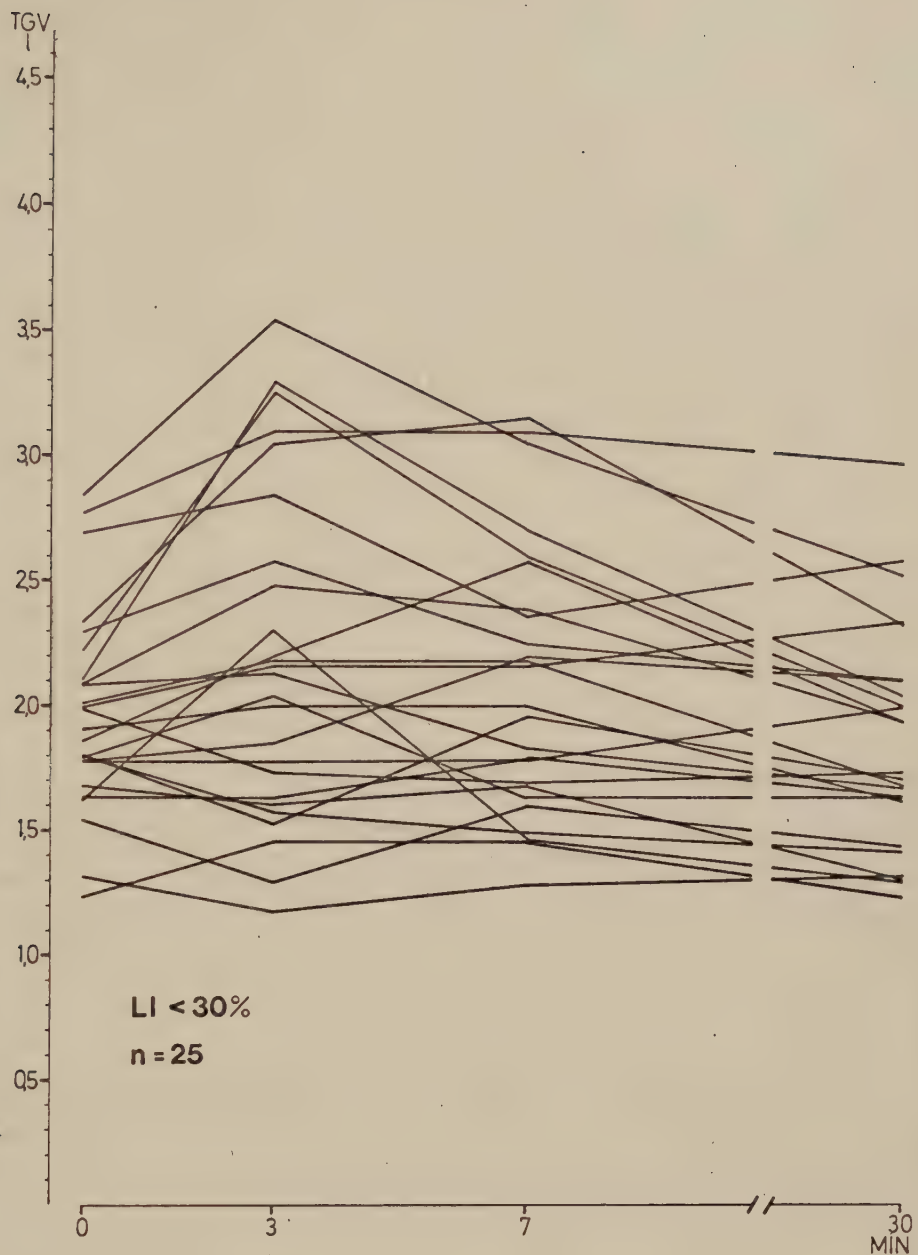


Abbildung 17:

Thorakales Gasvolumen im Belastungsversuch bei 25 Kindern mit wenig labilen Bronchien. Eingezeichnet sind TGV in Ruhe, 3 und 7 Minuten nach Belastung sowie 30 Minuten nach Bronchospasmolyse. Bei der Mehrzahl der Kinder änderte sich das TGV nur gering nach der Belastung.

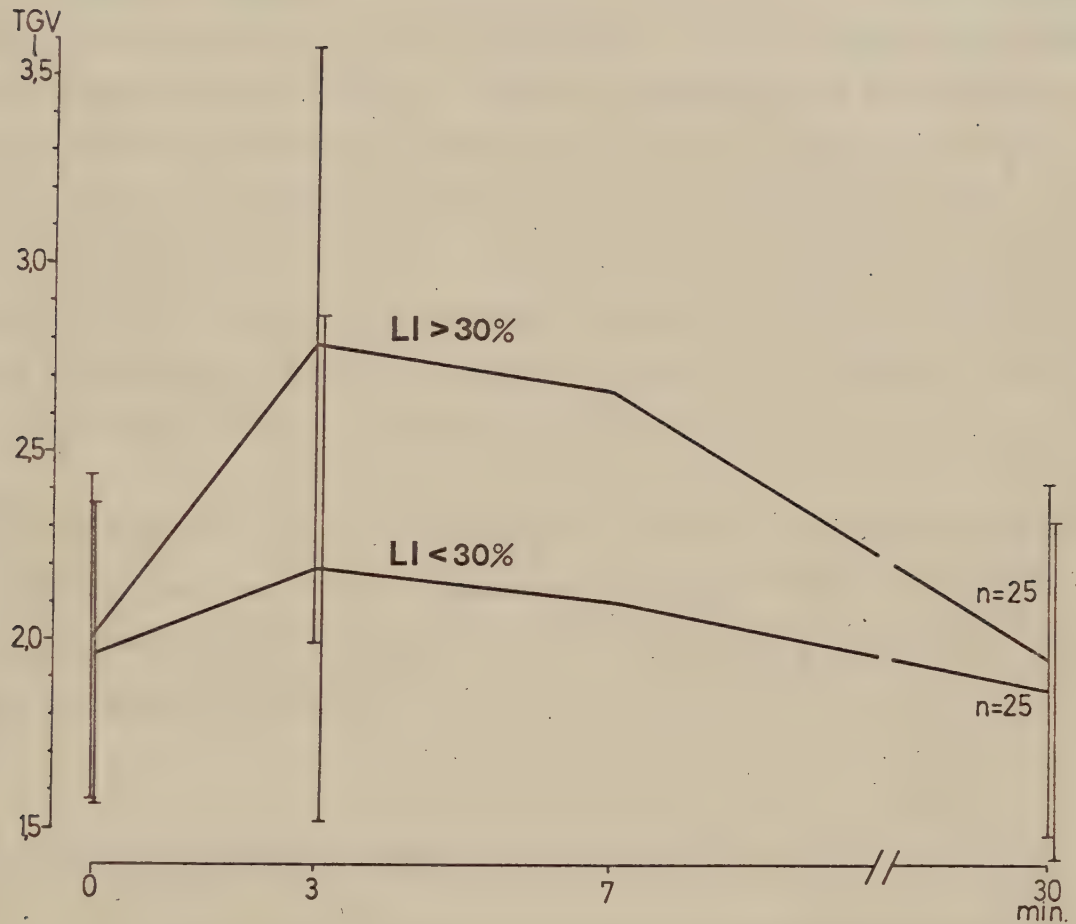


Abbildung 18:

Thorakales Gasvolumen im Belastungsversuch. Eingetragen ist das TGV in Ruhe, 3 und 7 Minuten nach der Belastung sowie 30 Minuten nach Bronchospasmolyse. Dargestellt sind die Mittelwertskurven mit Standardabweichungen. Das TGV von Kindern mit einem Labilitätsindex von $>30\%$ und $LI < 30\%$ wurde 3 Minuten nach Beendigung der Belastung betrachtet. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied für den Anstieg des TGV (d.h. die Differenz zwischen dem 3 Minutenwert und dem Ruhewert) nach Belastung bei Kindern mit hochlabilen gegenüber wenig labilen Bronchien ($p < 0,0005$).

2.1.9 Blutgase

7 Jungen und 4 Mädchen im Alter von 8 - 13 1/2 Jahren wurden ausgewählt. Ihr Labilitätsindex war in einem Vorversuch mit über 30 % errechnet worden. Die Blutgase wurden in Ruhe, 10 Minuten nach Beendigung der Laufbelastung sowie 30 Minuten nach Bronchospasmolyse untersucht. Das Blut wurde dem hyperämisierten Ohrläppchen entnommen. Die Hyperämisierung erfolgte durch FINALGON. In Ruhe wurde ein arterieller Sauerstoffpartialdruck im Mittel von 87 mm Hg gemessen. Der Sauerstoffpartialdruck fiel nach der Belastung auf 74 mm Hg im Mittel ab ($p < 0,05$). Er stieg bis zu 30 Minuten nach Bronchospasmolyse nicht an ($p > 0,8$), s. Abb. 19.

Der PH-Wert, der Kohlensäurepartialdruck, das Standard Bicarbonat und der Basenüberschuß bzw. -defizit zeigten zwischen dem Ruhewert, 10 Minuten nach Belastung sowie 30 Minuten nach Bronchospasmolyse keine eindeutigen Veränderungen (s. Abb. 20).

2.1.10 1 Sekundenkapazität bei wiederholter Belastung

6 Asthmatiker mit einem Labilitätsindex über 30 %, 4 Jungen und 2 Mädchen, liefen dreimal hintereinander in Abständen von 30 Minuten. Die Dauer der Belastung betrug jeweils 6 Minuten. Zwischen den Lauftesten erhielten die Kinder kein Bronchospasmolytikum. Im ersten Belastungsversuch fiel die 1 Sekundenkapazität bei allen Kindern um mehr als 20 % unter den Ruhewert ab. Im 2. und 3. Belastungstest wiesen nur noch 2 Kinder einen stärkeren Abfall der 1 SK als 20 % auf (s. Abb. 21). Die Mittelwertskurven zeigten von Laufbelastung zu Laufbelastung einen geringeren Abfall der 1 Sekundenkapazität (s. Abb. 22).

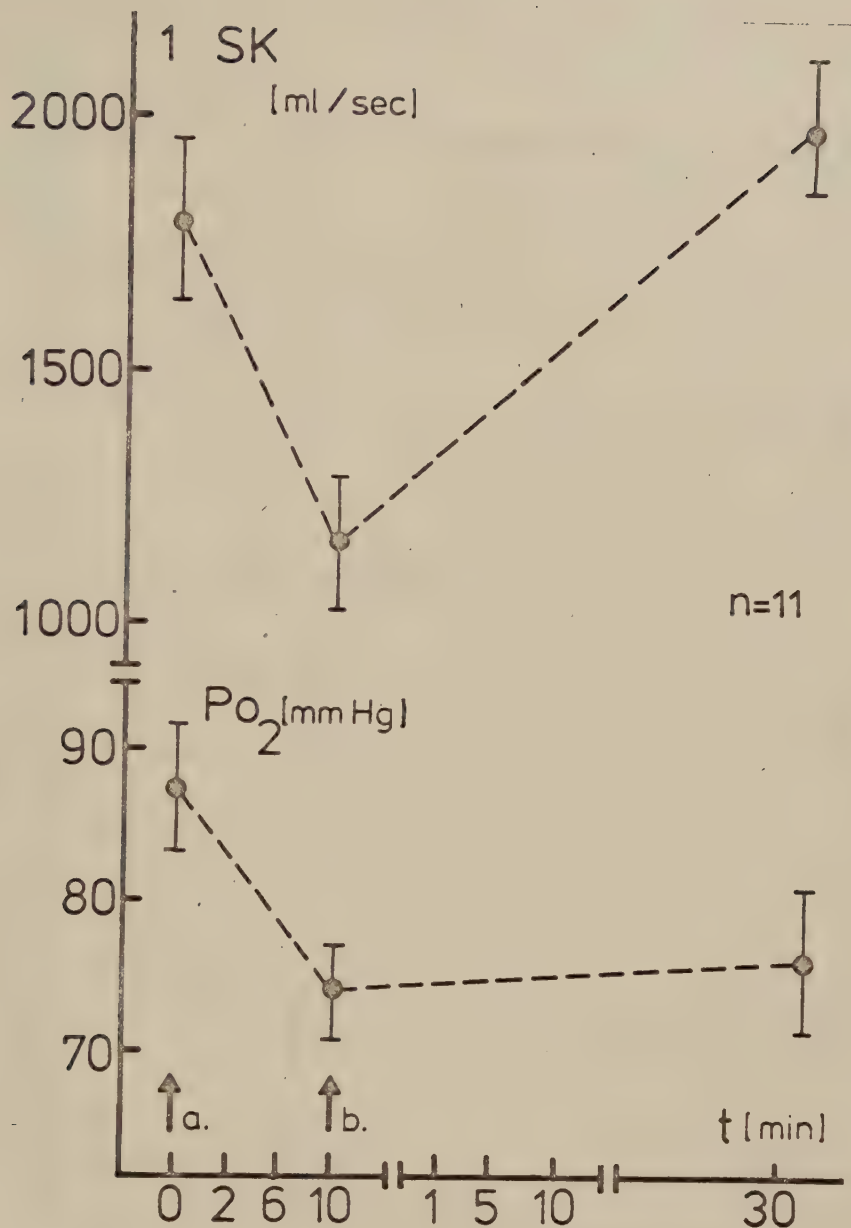


Abbildung 19:

Verhalten des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes im Belastungsversuch bei 11 Kindern mit hochlabilem Bronchialsystem. Dargestellt ist der art. Sauerstoffpartialdruck in Abhängigkeit von der Zeit (Belastungsversuch). Die Messungen erfolgten in Ruhe (a), 10 Minuten nach Beendigung der Laufbelastung (b) sowie 30 Minuten nach Bronchospasmolyse (c). Die Mittelwertskurve des Sauerstoffpartialdruckes fällt nach der Belastung ab. Nach der Bronchospasmolyse (2 Hübe Salbutamol Dosieraerosol) wird kein wesentlicher Wiederanstieg gesehen ($p > 0,8$).

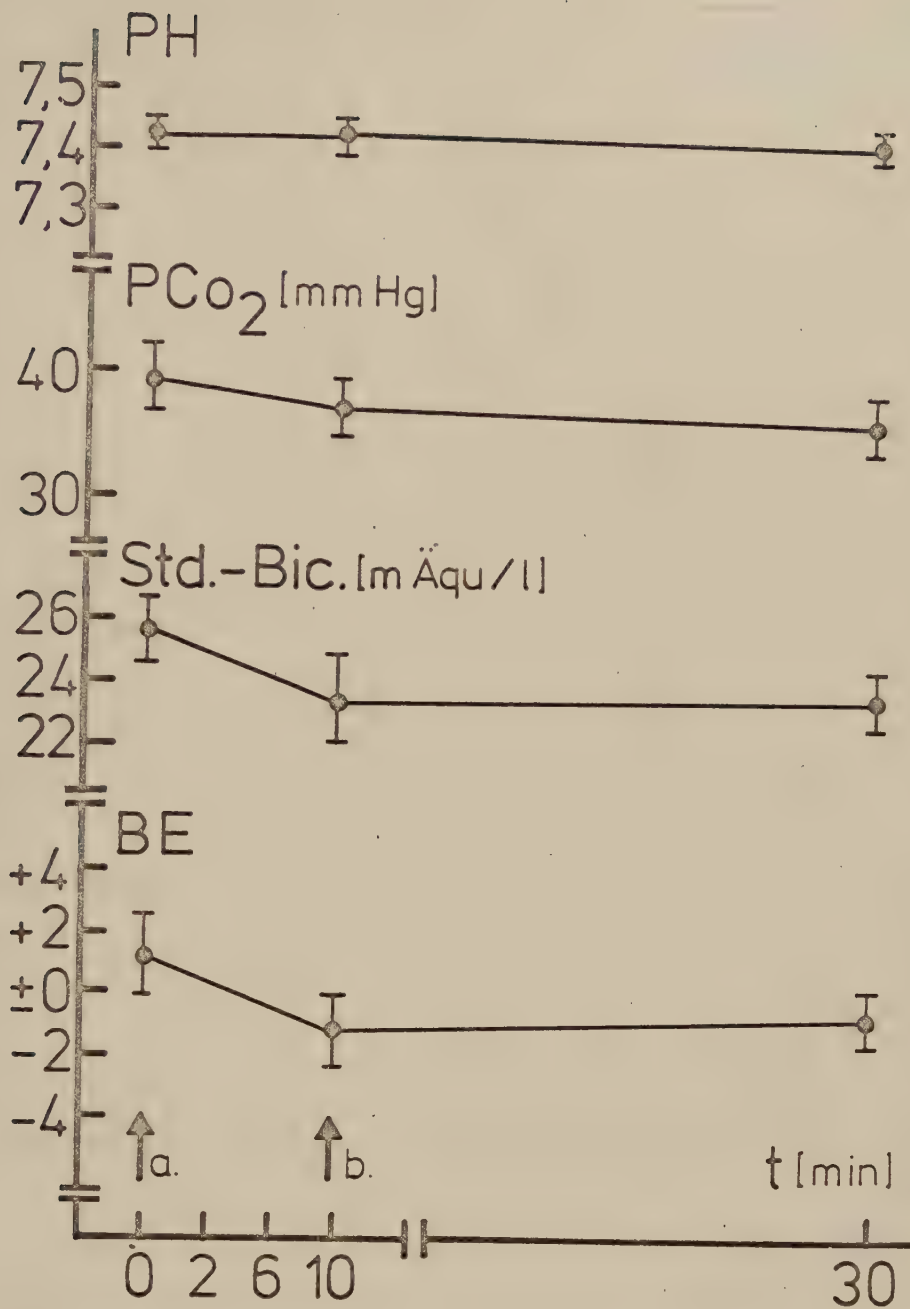


Abbildung 20:

Säure-Basenverhältnisse im Belastungstest bei 11 Kindern mit hochlabilem Bronchialsystem. Aufgeführt sind aktuelles PH, der Kohlensäurepartialdruck, Standard Bicarbonat sowie Basenüberschuß bzw. -defizit. Die Messungen erfolgten in Ruhe, 10 Minuten nach Beendigung der körperlichen Belastung sowie 30 Minuten nach Bronchospasmolyse. Die Säure-Basenverhältnisse weisen zu den oben angegebenen Zeitpunkten keine wesentlichen Veränderungen auf.

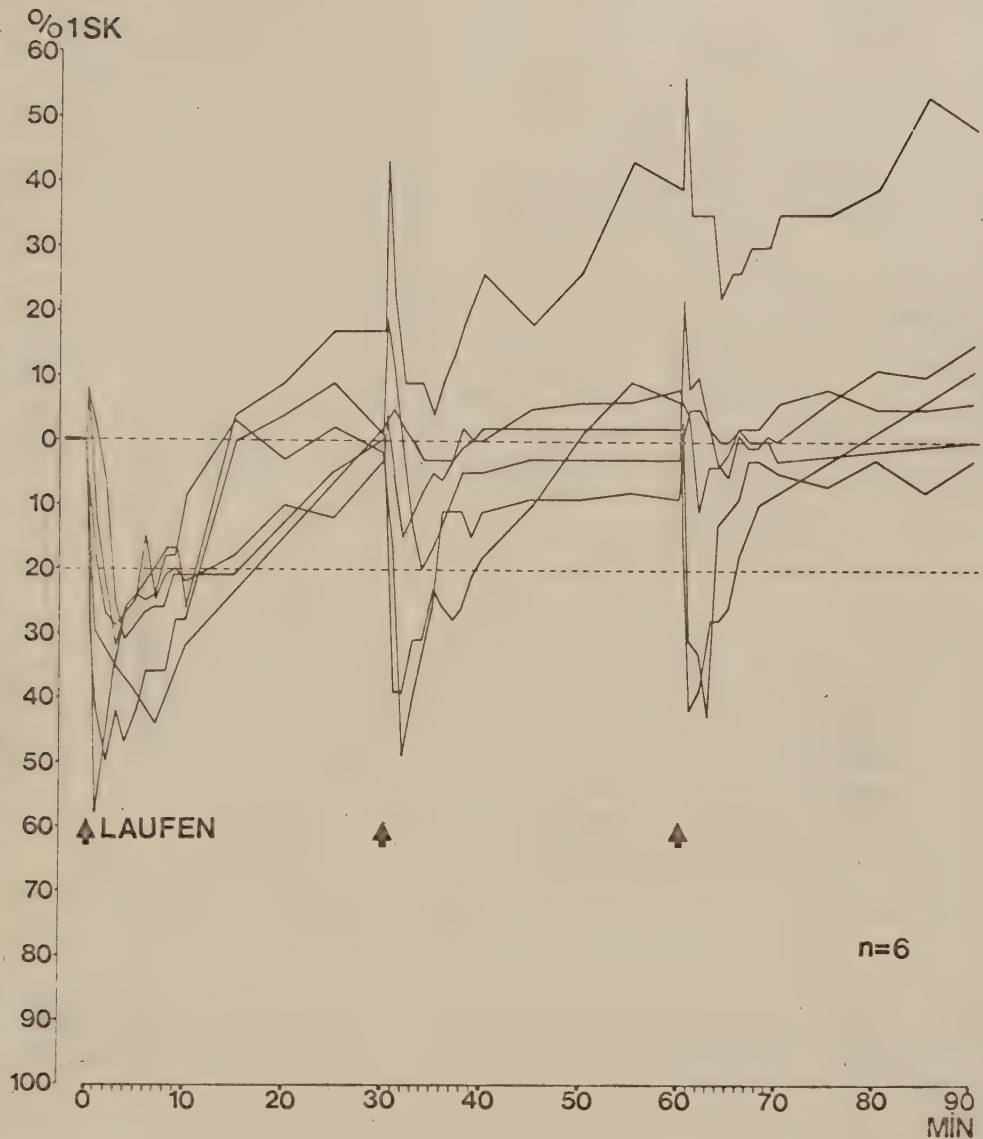


Abbildung 21:

1 Sekundenkapazität nach Mehrfachbelastung. Aufgeführt sind die Meßdaten der 1 SK bei 6 Kindern, die in halbstündigen Abständen belastet wurden. Nach dem 1. Lauf wiesen alle Kinder einen Abfall der 1 SK um mehr als 20 %, ausgehend vom Ruhewert der 1 SK, auf. Nach dem 2. und 3. Lauf überschritt die 1 SK nur noch bei 2 von 6 Kindern die Grenze von 20 %.

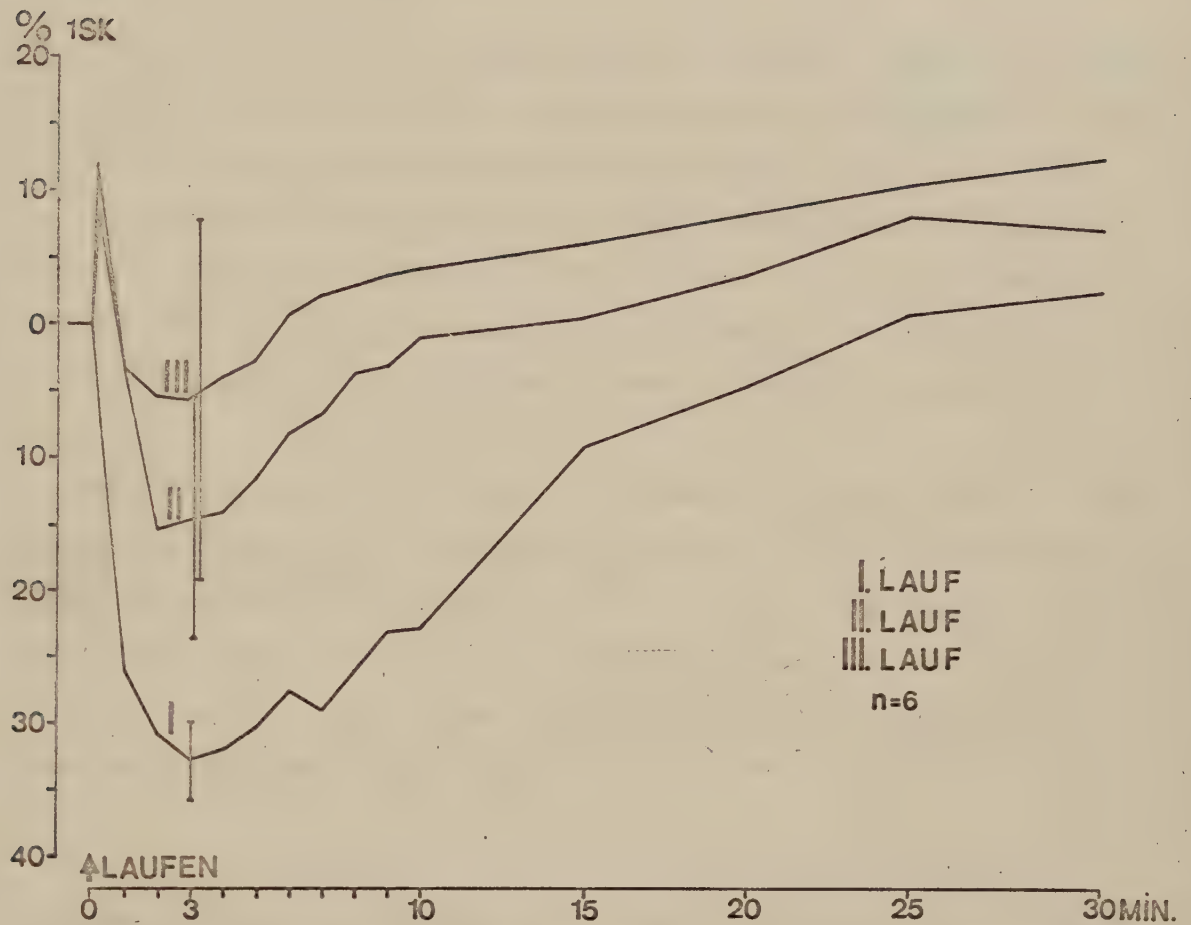


Abbildung 22:

Mittelwertskurven und Standardabweichung der 1 SK in Prozent der Änderung vom Ruhewert nach dreimaliger körperlicher Belastung. 6 Kinder führten im Abstand von 30 Minuten einen Dauerlauf aus. Die Mittelwertskurven zeigen, daß von Belastung zu Belastung die 1 SK weniger stark sinkt und der Abfall der 1 SK weniger lang anhält.

2.2 Protektive Wirkung von Medikamenten

Die protektive Wirkung von Medikamenten wird getestet, indem Asthmatikern mit hochlabilem Bronchialsystem vor der Laufbelastung ein Medikament verabreicht wird. Bleibt die Bronchialobstruktion nach der Belastung aus oder tritt sie vermindert ein, so entfaltet das Medikament eine protektive Wirkung. Ein Abfall der 1 Sekundenkapazität um nicht mehr als 20 % (bezogen auf den Ruhewert der 1 SK) oder ein Anstieg der Resistance um nicht mehr als 4 cm H₂O/l/sec (über den Ruhewert) werden als tolerabel angesehen.

Asthmatiker mit einem Labilitätsindex von über 30 % wurden ausgewählt. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung in gutem klinischen Zustand. Die Kinder führten nachmittags die Laufbelastung durch. An den nachfolgenden Tagen liefen die Kinder erneut, diesmal unter Medikamenteneinfluß. Das Medikament nahmen die Patienten 1/2 Stunde vor der Laufbelastung ein. Die Reihenfolge der Medikamente variierte von Tag zu Tag.

2.2.1 Protektive Wirkung von Orciprenalin, Dinatrium cromoglicicum und Ipratropiumbromid

60 Kinder im Alter von 8 - 15 Jahren wurden in Gruppen zu je 20 Patienten eingeteilt. Der Labilitätsindex der Gruppe I betrug 52 %, Gruppe II hatte einen LI von 50 % und Gruppe III wies einen LI von 48 % auf. Die Standardabweichung des Labilitätsindex errechnete sich für alle Gruppen mit 12 %. Kinder der Gruppe I erhielten vor dem Belastungsversuch ALUPENT Tabletten (30 mg), Kinder der Gruppe II inhalierten 1 Kapsel INTAL (20 mg) und Patienten der Gruppe III atmeten 2 Hübe aus einem SCH 1000 Dosieraerosol ein (0,04 mg). Die Änderung der 1 Sekundenkapazität 5 Minuten nach Beendigung der Laufbelastung sollte betrachtet werden (s. Abb. 23).

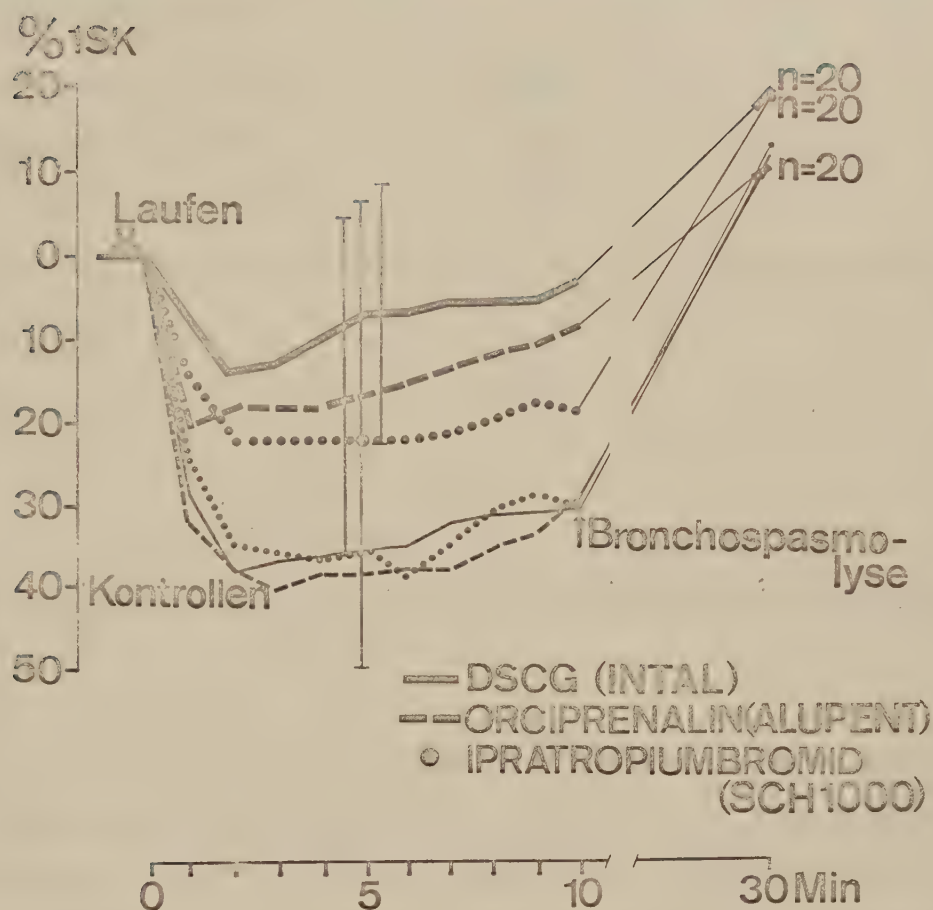


Abbildung 23:

Protektive Wirkung von Orciprenalin, Dinatrium cromoglicicum und Ipratropiumbromid. Dargestellt ist die Änderung der 1 Sekundenkapazität in Prozent des Ausgangswertes im Belastungsversuch in Abhängigkeit von der Zeit. Je 20 Kinder mit einem vergleichbar starken Abfall der 1 SK nach körperlicher Belastung führen den Belastungsversuch nach vorheriger Einnahme von Medikamenten noch einmal aus. Gegenüber dem Belastungsversuch ohne Medikament zeigte sich ein statistisch signifikanter Medikamenteneffekt in allen 3 Gruppen. Während in der protektiven Wirkung zwischen ALUPENT und INTAL bzw. SCH 1000 5 Minuten nach Beendigung der Belastung kein signifikanter Unterschied bestand, ließ sich für SCH 1000 zu INTAL ein Wert $p < 0,05$ errechnen.

Gegenüber der Laufbelastung ohne Medikament zeigte sich ein statistisch signifikanter Medikamenteneffekt:

ohne Medikament zu ALUPENT	$p < 0,0001$
ohne Medikament zu INTAL	$p < 0,0001$
ohne Medikament zu SCH 1000	$p < 0,02$

Ein Vergleich der Medikamentenwirkung ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen

SCH 1000 zu INTAL	$p < 0,05$
-------------------	------------

2.2.2 Protektive Wirkung von Orciprenalin, Dinatrium cromoglicicum und Chlorphenaminmaleat

25 Kinder mit einem Labilitätsindex über 30 % erhielten an nachfolgenden Tagen in wechselnder Reihenfolge ALUPENT Tbl. (30 mg), INTAL Kps. (20 mg) oder POLARONIL Tbl. (6mg). Die Medikamenteneinnahme erfolgte 1/2 Stunde vor dem Belastungsversuch. Der Abfall der 1 Sekundenkapazität 4 Minuten nach Beendigung des Dauerlaufes sollte statistisch untersucht werden (s. Abb. 24).

ohne Medikament zu ALUPENT	$p < 0,001$
ohne Medikament zu INTAL	$p < 0,001$
ohne Medikament zu POLARONIL	$p < 0,01$

p-Werte nach Medikamenteneinnahme:

POLARONIL zu ALUPENT	$p < 0,2$
ALUPENT zu INTAL	$p < 0,2$
POLARONIL zu INTAL	$p < 0,01$

Die Schutzwirkung durch Medikamente für den einzelnen Patienten ist Tab. 6 zu entnehmen. Ein Abfall der 1 Sekundenkapazität um weniger als 20 % des Ruhewertes nach der Belastung gilt als vertretbar.

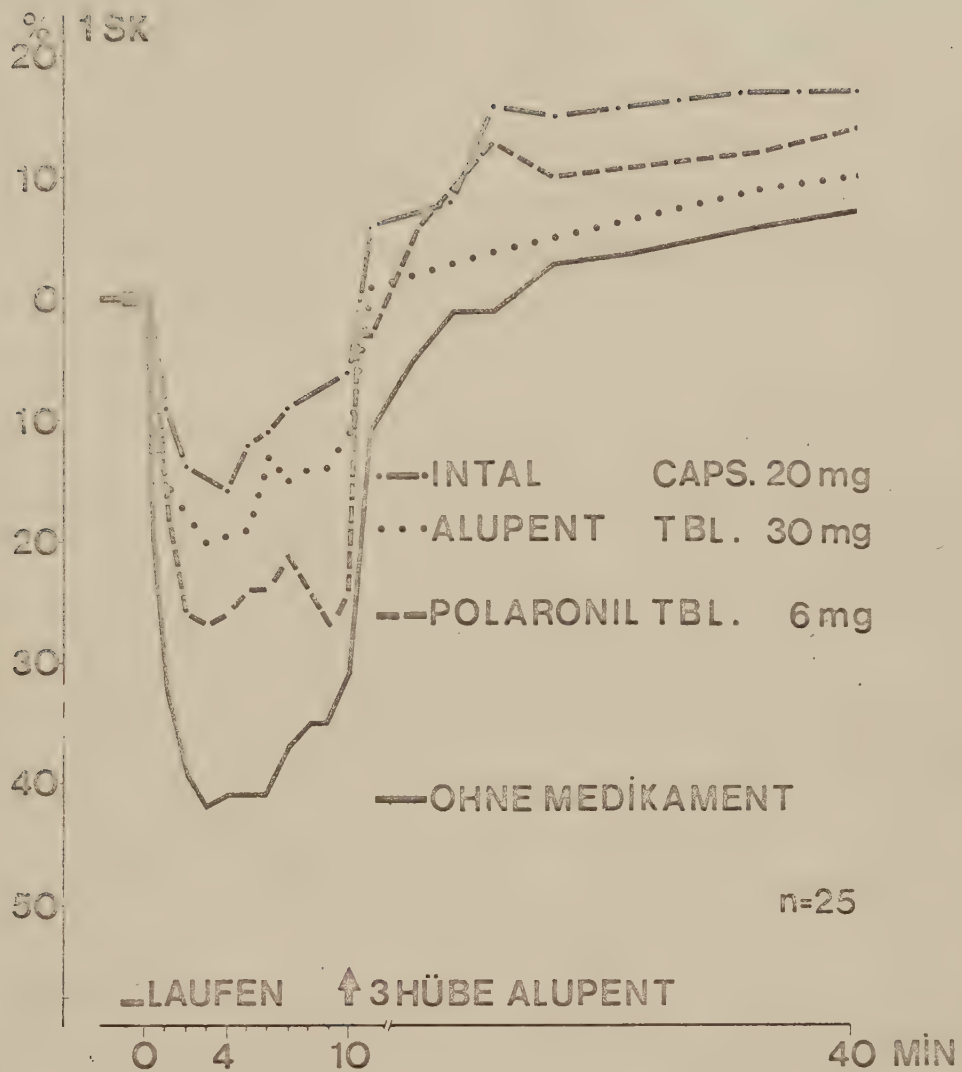


Abbildung 24:

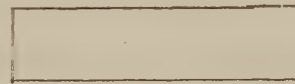
Protektive Wirkung von Orciprenalin, Dinatrium cromoglicicum und Chlorphenaminmaleat im Belastungsversuch. Aufgetragen sind die Mittelwertskurven der 1 SK in Prozent ihrer Änderung vom Ruhewert in Abhängigkeit von der Zeit. Gegenüber dem Zustand ohne Medikament fiel nach Einnahme von ALUPENT, INTAL und POLARONIL die 1 SK nach der Belastung weniger ab. 4 Minuten nach dem Ende der Belastung lagen die Meßwerte der 1 SK nach POLARONIL unterhalb derer nach INTAL ($p < 0,01$).

Tabelle 6: Dargestellt ist die Schutzwirkung durch Dinatrium cromoglicicum, Orciprenalin und Chlorphenaminmaleat im Belastungsversuch. Wird ein Abfall der 1 Sekundenkapazität von 20 % als tolerabel angesehen, so ergeben sich für den einzelnen Patienten z.T. unterschiedliche Ergebnisse. Bei 21 von 25 Kindern entfalten ein oder mehrere Medikamente eine protektive Wirkung, bei 4 Kindern war die Schutzwirkung unzureichend.

Anzahl n = 25	INTAL	ALUPENT	POLARONIL
3	////////////////	////////////////	////////////////
5	////////////////	////////////////	
5	////////////////		////////////////
5	////////////////		
2		////////////////	
1			////////////////
4			



Abfall der 1 SK
 $< 20\%$ nach Be-
 lastung



Abfall der 1 SK
 $\geq 20\%$ nach Be-
 lastung

Die Schutzwirkung durch Medikamente ist in den Abb. 25 - 31 in Einzelbeispielen aufgeführt.

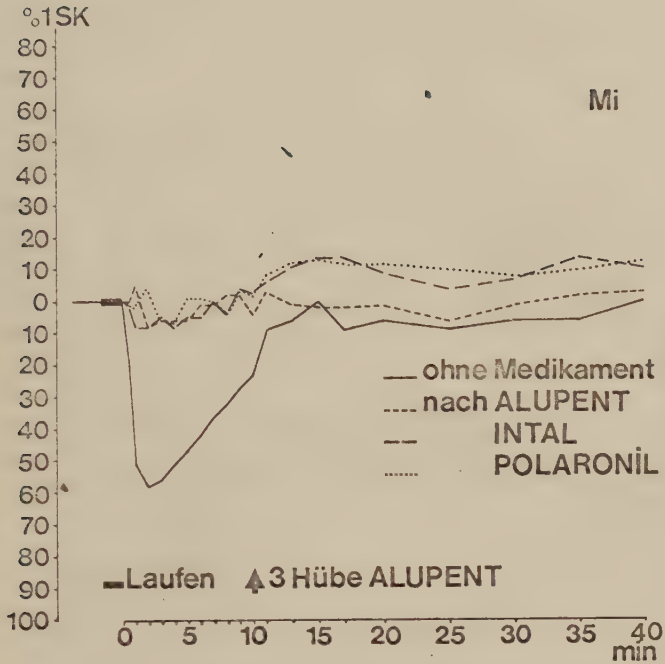


Abbildung 25:

Schutzwirkung durch INTAL, ALUPENT und POLARONIL. Dargestellt ist die Änderung der 1 Sekundenkapazität (1 SK %) im Belastungsversuch in Abhängigkeit von der Zeit. Die 1 SK sank weniger als 10 % nach der Belastung ab, wenn zuvor ein Medikament verabreicht wurde.

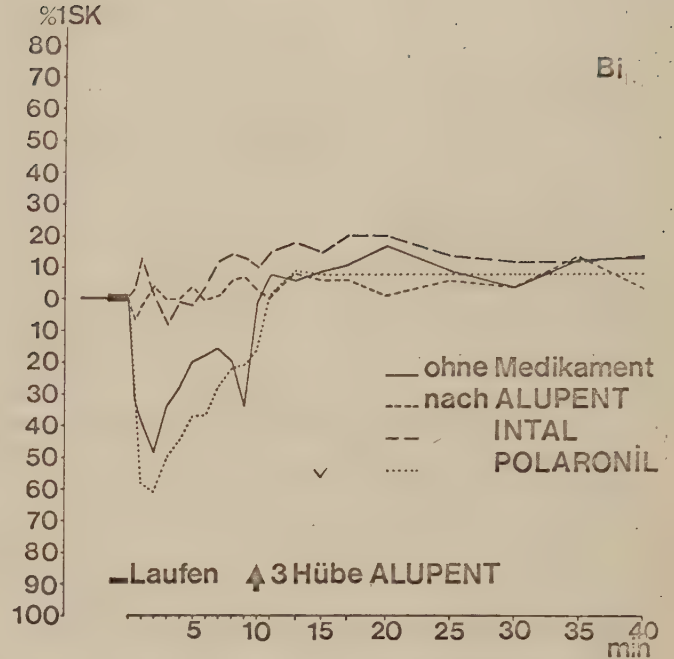


Abbildung 26:

Schutzwirkung durch INTAL und ALUPENT. Aufgeführt ist die 1 Sekundenkapazität (1 SK %) im Belastungsversuch in Abhängigkeit von der Zeit. Nach Einnahme von INTAL oder ALUPENT betrug der Abfall der 1 SK nicht mehr als 10 %. POLARONIL verhinderte ein Absinken der 1 SK nach Belastung nicht.

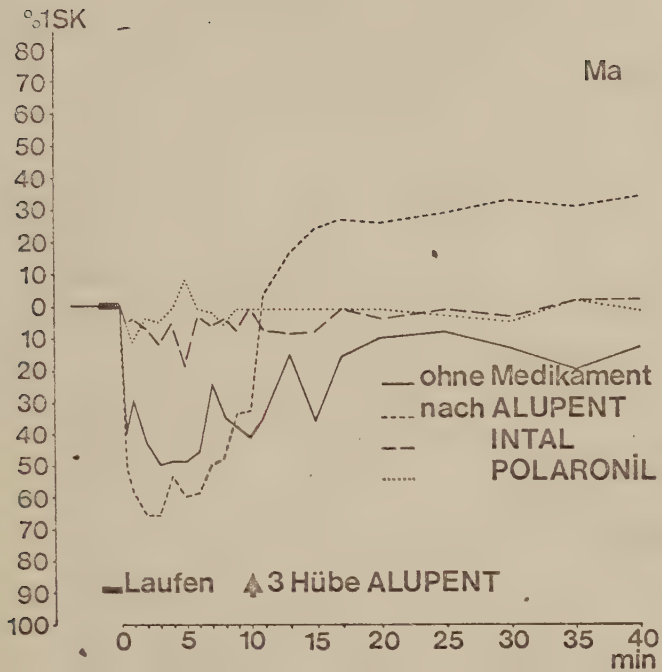


Abbildung 27:

Schutzwirkung durch INTAL und POLARONIL. Eingetragen ist die Änderung der 1 Sekundenkapazität (1 SK %) im Belastungsversuch in Abhängigkeit von der Zeit. Nach der Belastung sank die 1 SK nicht über den Grenzwert von 20 % hinaus, wenn zuvor INTAL oder POLARONIL eingenommen wurde. ALUPENT beeinflusste das Verhalten der 1 SK nach Belastung nicht.

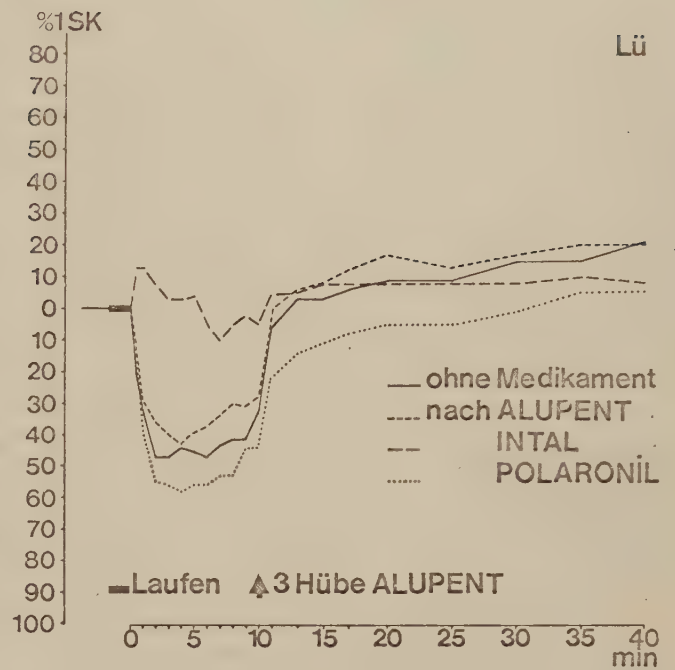


Abbildung 28:

Schutzwirkung durch INTAL. Eingezeichnet ist die Änderung der 1 Sekundenkapazität (1 SK %) im Belastungsversuch in Abhängigkeit von der Zeit. Während nach Inhalation von INTAL die 1 SK sich nicht mehr als 10 % nach der Belastung erniedrigte, wurde durch ALUPENT und POLARONIL ein Abfall der 1 SK nicht verhindert.

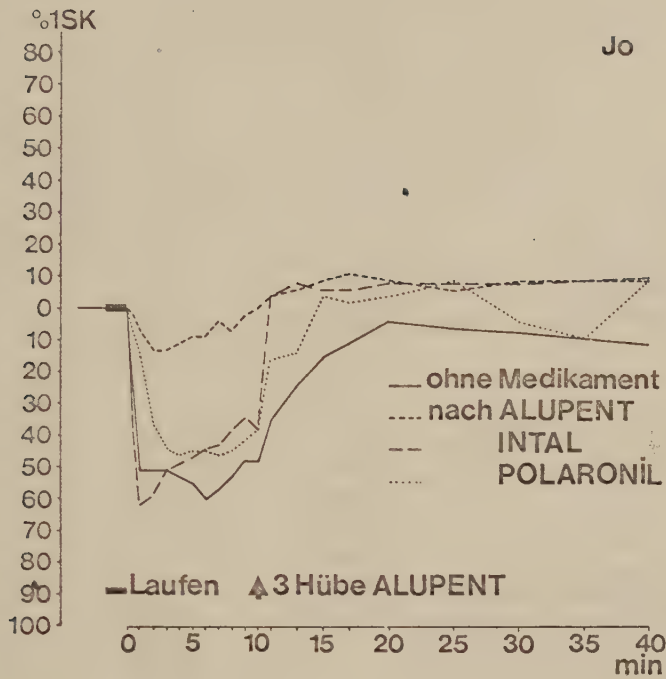


Abbildung 29:

Schutzwirkung durch ALUPENT. Aufgeführt ist die 1 Sekundenkapazität (1 SK %) im Belastungsversuch in Abhängigkeit von der Zeit. ALUPENT, nicht dagegen INTAL oder POLARONIL schützten vor einem stärkeren Absinken der 1 SK.

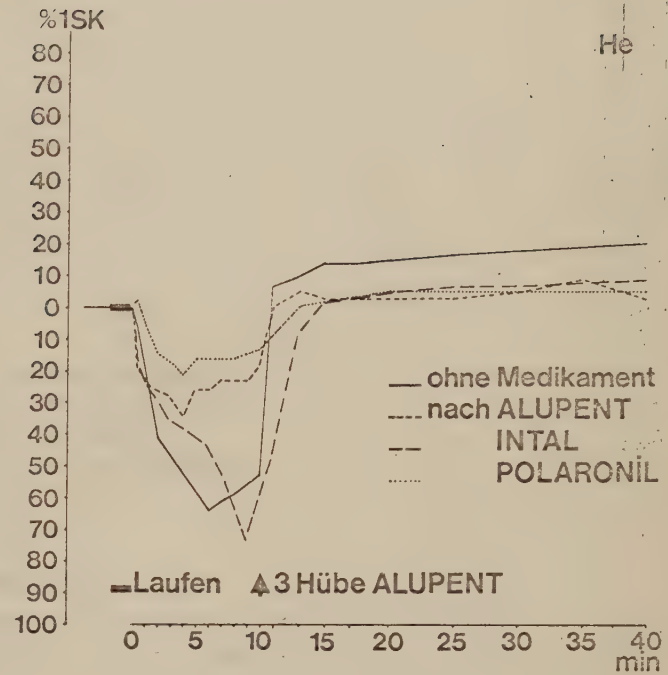


Abbildung 30:

Schutzwirkung durch POLARONIL. Angegeben ist das Verhalten der 1 Sekundenkapazität (1 SK %) im Belastungsversuch in Abhängigkeit von der Zeit. Im Gegensatz zu INTAL und ALUPENT fiel nach Einnahme von POLARONIL die 1 SK nicht über 20 % nach Belastung ab.

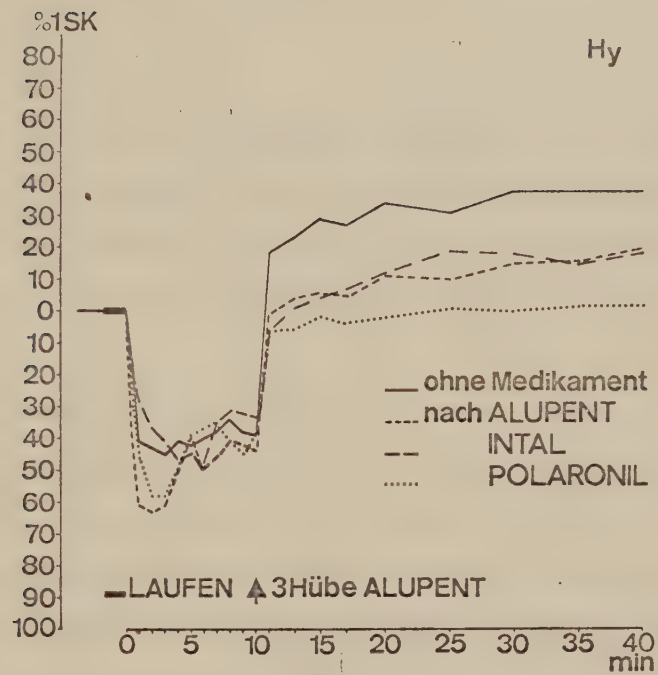


Abbildung 31:

Keine Schutzwirkung durch Medikamente im Belastungsversuch. Aufgezeichnet ist die 1 Sekundenkapazität (1 SK %) in Abhängigkeit von der Zeit. Ohne Medikament und auch nach vorheriger Einnahme von ALUPENT, INTAL oder POLARONIL war ein starker Abfall der 1 SK nach der Belastung zu registrieren.

2.2.3 Protektive Wirkung von Salbutamol, Dinatrium cromoglicicum, Ipratropiumbromid und Placebo

12 Asthmatiker mit einem Labilitätsindex über 30 % inhalierten in wechselnder Reihenfolge an nachfolgenden Tagen vor der Laufbelastung SULTANOL Dosieraerosol (0,2 mg), INTAL, 1 Kapsel (20 mg), SCH 1000 Dosieraerosol (0,04 mg) und Placebo Dosieraerosol. Nacheinander wurden während des Belastungsver- suches

- a) die 1 Sekundenkapazität (s. Abb. 32)
- b) der bronchiale Strömungswiderstand (s. Abb. 33) sowie
- c) das thorakale Gasvolumen (s. Abb. 34)

bestimmt. Statistisch berechnet werden sollte der Unterschied zwischen SCH 1000 und SULTANOL in den Meßwerten (1 SK, R_t , TGV) nach der Be- lastung.

- a) Die Mittelwerte und Standardabweichungen für die 1 Sekundenkapazität lauteten:

	Ruhe	nach Belastung	Änderung im Mittel
	1 SK	1 SK	1 SK
ohne Medikament	1701 $\pm$ 510	997 $\pm$ 406	-704 ml/s
SULTANOL	1699 $\pm$ 436	1965 $\pm$ 497	+266 ml/s
INTAL	1756 $\pm$ 501	1666 $\pm$ 536	- 90 ml/s
SCH 1000	1728 $\pm$ 491	1411 $\pm$ 683	-317 ml/s
PLACEBO	1758 $\pm$ 417	1223 $\pm$ 521	-535 ml/s

b) Mittelwerte und Standardabweichung für den bronchialen Strömungswiderstand:

	Ruhe R_t	nach Belastung R_t	Änderung (im Mittel) R_t
ohne Medikament	$6,5 \pm 4,2$	$14,8 \pm 5,1$	$+8,3 \text{ cm H}_2\text{O/l/sec}$
SULTANOL	$5,0 \pm 2,3$	$4,2 \pm 2,5$	$-0,8 \text{ cm H}_2\text{O/l/sec}$
INTAL	$6,4 \pm 3,9$	$7,3 \pm 4,5$	$+0,9 \text{ cm H}_2\text{O/l/sec}$
SCH 1000	$5,5 \pm 2,0$	$10,5 \pm 7,5$	$+5,0 \text{ cm H}_2\text{O/l/sec}$
PLACEBO	$6,1 \pm 3,8$	$14,1 \pm 8,3$	$+8,0 \text{ cm H}_2\text{O/l/sec}$

c) Mittelwerte und Standardabweichung für das thorakale Gasvolumen:

	Ruhe TGV	nach Belastung TGV	Änderung (im Mittel) TGV
ohne Medikament	$2,3 \pm 0,7$	$3,1 \pm 0,9$	$+ 0,8 \text{ l}$
SULTANOL	$2,4 \pm 0,8$	$2,3 \pm 0,6$	$- 0,1 \text{ l}$
INTAL	$2,4 \pm 0,7$	$2,4 \pm 0,8$	0 l
SCH 1000	$2,1 \pm 0,6$	$2,6 \pm 0,8$	$+ 0,5 \text{ l}$
PLACEBO	$2,3 \pm 0,7$	$3,0 \pm 0,9$	$+ 0,7 \text{ l}$

Mit Hilfe des Zweistichproben-t-Tests bei paarigen Beobachtungen wurde geprüft, ob sich die Stichproben nach SCH 1000 und SULTANOL im Belastungsversuch unterscheiden. Die p-Werte lauteten

1 Sekundenkapazität	$p < 0,001$
Resistance	$p < 0,01$
Thorakales Gasvolumen	$p < 0,05$

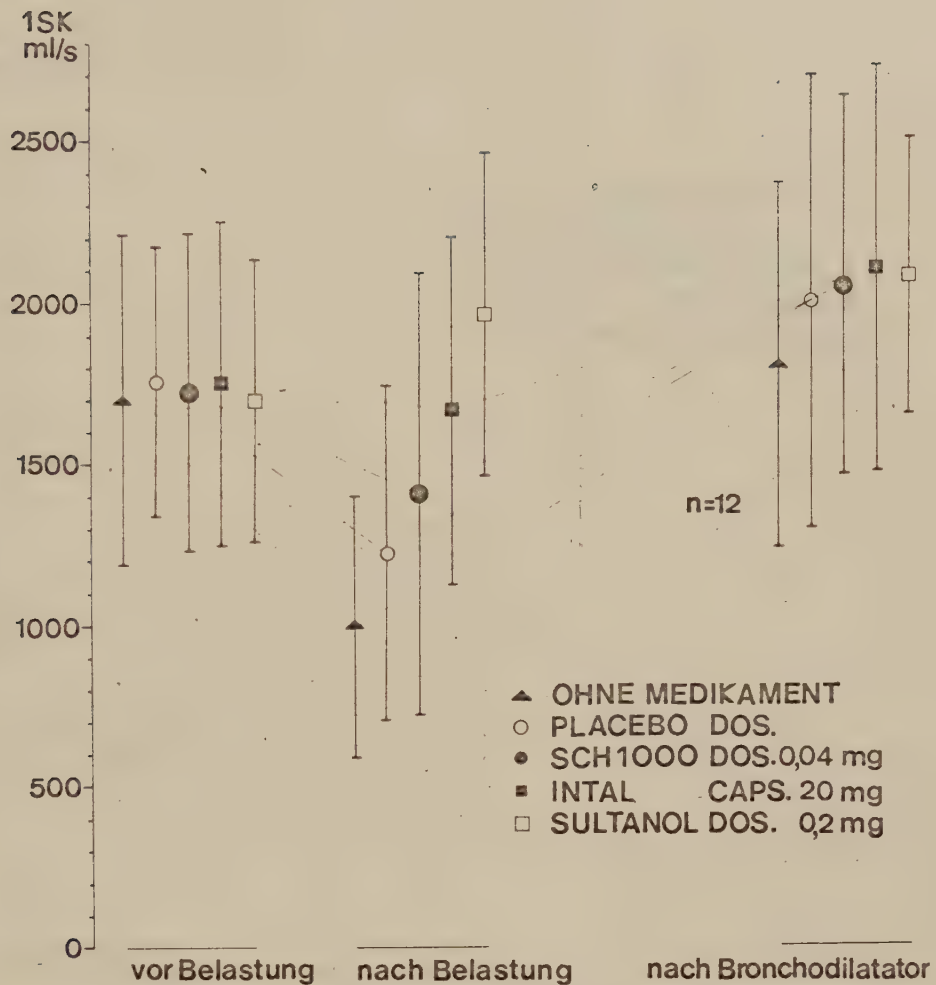


Abbildung 32:

Protektive Wirkung von Medikamenten im Belastungsversuch. Dargestellt ist die 1 Sekundenkapazität in Ruhe, nach körperlicher Belastung sowie nach Bronchospasmolyse. Aufgetragen sind die Mittelwerte mit Standardabweichung. Die 1 SK betrug in Ruhe im Mittel 1699 - 1758 ml/s. Nach körperlicher Belastung war ein Abfall der 1 SK ohne Medikament auf im Mittel 997 ml/s, nach Inhalation eines PLACEBO auf 1223 ml/s, nach SCH 1000 auf 1411 ml/s, sowie nach INTAL auf 1666 ml/s zu registrieren. SULTANOL bewirkte einen Anstieg der 1 SK nach der Belastung auf 1965 ml/s. Die Werte der 1 SK nach Bronchospasmolyse, die den Belastungstest abschloß, lagen über denen der Ruhewerte. Sie betrugen im Mittel 1801 - 2102 ml/s.

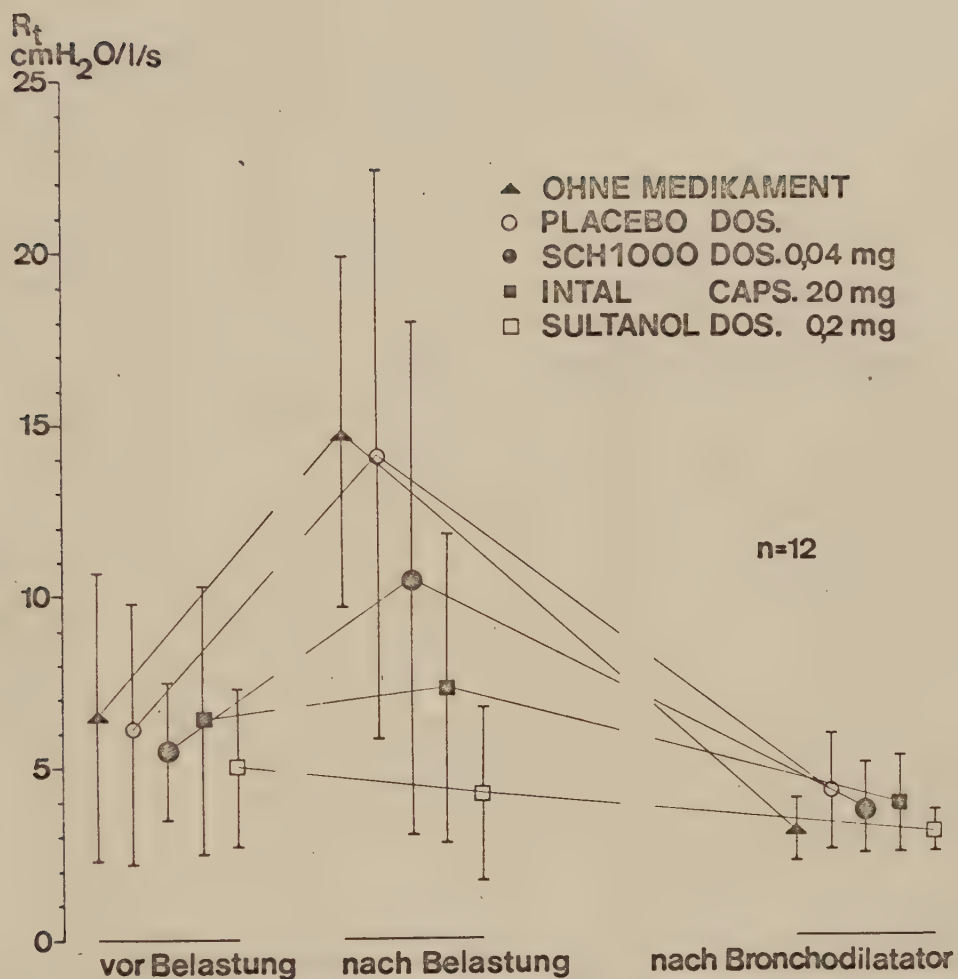


Abbildung 33:

Protektive Wirkung von Medikamenten im Belastungsversuch. Aufgetragen ist der bronchiale Strömungswiderstand in Ruhe, nach Belastung sowie nach Bronchospasmolyse. Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichung. Die Mittelwerte der Resistance vor der Belastung schwankten zwischen 6,5 und 5,0 cm H₂O/l/sec. Nach der Belastung war im Mittel ohne Medikament ein Wert von 14,8 cm H₂O/l/sec und nach PLACEBO ein Wert von 14,1 cm H₂O/l/sec zu verzeichnen. Die Resistance erhöhte sich weniger stark, wenn vor der Belastung SCH 1000 (R_t 10,5 cm H₂O/l/sec) oder INTAL (R_t 7,3 cm H₂O/l/sec) inhaliert wurden. Nach SULTANOL war sogar ein Abfall der Resistance auf 4,2 cm H₂O/l/sec zu beobachten. Nach der Bronchospasmolyse, die der körperlichen Belastung folgte, lagen die Resistancewerte unterhalb der Ausgangswerte vor der Belastung. Sie schwankten im Mittel zwischen 4,2 - 3,0 cm H₂O/l/sec.

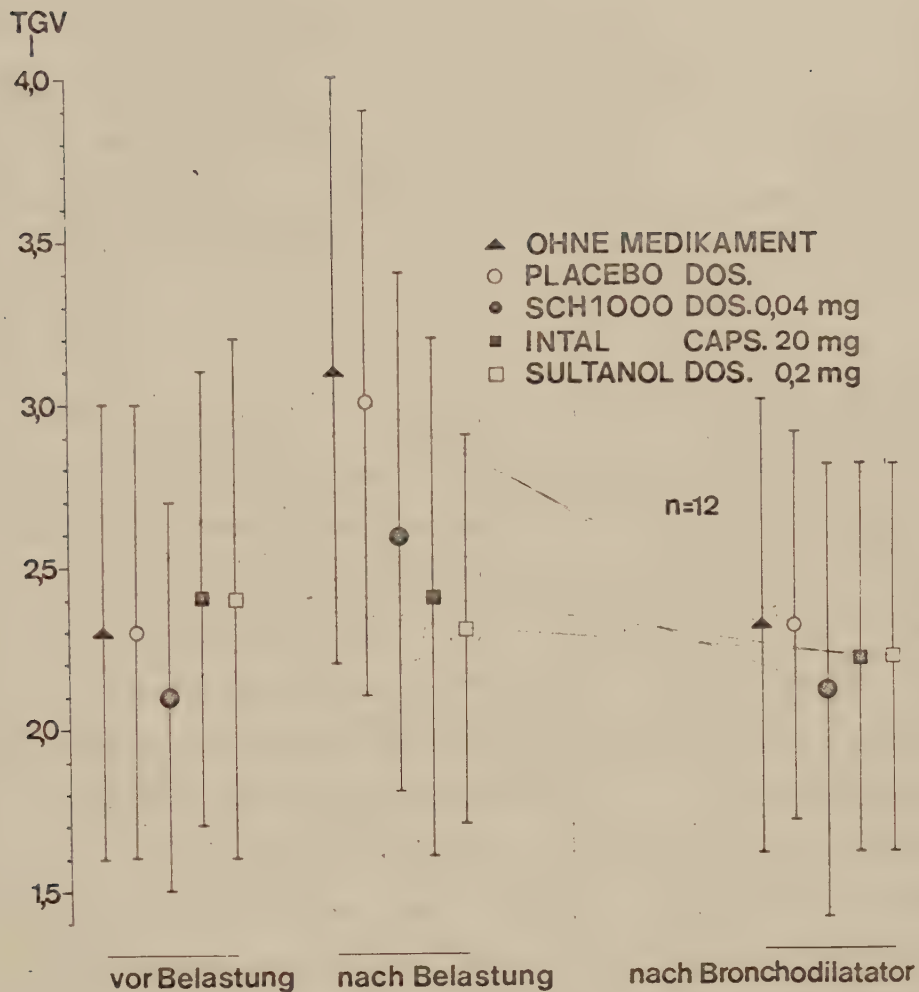


Abbildung 34:

Thorakales Gasvolumen nach körperlicher Belastung ohne und unter dem Einfluß von Medikamenten. Aufgeführt ist das thorakale Gasvolumen in Ruhe, nach Belastung sowie nach Bronchospasmolyse. Eingezeichnet sind die Mittelwerte mit Standardabweichung. Das TGV betrug in Ruhe 2,1 - 2,4 l. Nach Belastung war ohne Medikament, nach PLACEBO und nach SCH 1000 ein Anstieg des TGV auf 3,1 bzw. 3,0 bzw. 2,6 l zu verzeichnen. Inhalierten die Kinder INTAL, so änderten sich die Mittelwerte des TGV nach der Belastung nicht (2,4 l). SULTANOL bewirkte einen geringen Abfall des TGV nach der Belastung auf 2,3 l. Nach Bronchospasmolyse zum Abschluß des Belastungsversuches betrugen die Werte für das TGV 2,1 - 2,3 l.

Die protektive Wirkung von SULTANOL und SCH 1000 ist in Tabelle 7 für jeden Patienten einzeln dargestellt. Ein Abfall der 1 Sekundenkapazität von 20 % des Ruhewertes, ein Anstieg der Resistance um weniger als 4 cm H₂O/l/sec und ein Anstieg des thorakalen Gasvolumens um nicht mehr als 0,4 l nach Beendigung der Belastung wurden als annehmbar bezeichnet.

Tabelle 7: Dargestellt ist die Schutzwirkung von SULTANOL und SCH 1000 auf die durch Belastung induzierte Bronchokonstriktion bei 12 Kindern in den Funktionen 1 Sekundenkapazität - Resistance - Thorakales Gasvolumen. Nach SULTANOL wies Patient 4 in allen 3 Funktionen pathologische Werte auf. Nach Vorgabe von SCH 1000 hatten 4 Patienten (Nr. 2, 5, 6, 12) in den Funktionen (1 SK, R_t, TGV) pathologische Werte. Bei Patient 8 war nur der bronchiale Strömungswiderstand über das tolerable Maß (6,1 cm H₂O/l/sec-Grenzwert) erhöht, die 1 Sekundenkapazität wies einen Abfall von 14 % und das thorakale Gasvolumen einen Anstieg um 0,39 l (Grenzwert) auf. Kind 9 hatte pathologische Werte für die Resistance (Anstieg 4,5 cm H₂O/l/sec - Grenzwert) und das thorakale Gasvolumen (0,51 l), nicht jedoch in der 1 Sekundenkapazität (Abfall ca. 19,7 % - Grenzwert).

Tabelle 7: - Fortsetzung -

SULTANOL

	I SK (ml/s)		R_t (cm H ₂ O/l/sec)		TGV (l)	
	Ruhe	nach Belastung	Ruhe	nach Belastung	Ruhe	nach Belastung
1	1420	1880	10,1	4,2	3,66	2,67
2	1270	2160	4,4	2,8	3,58	3,21
3	1720	2060	2,9	1,6	2,44	2,11
4	1620	1210	3,4	10,7	1,69	2,23
5	1560	1560	3,4	3,0	1,38	1,74
6	1180	1500	6,9	4,1	2,08	2,13
7	1900	2140	5,0	3,0	2,03	1,73
8	990	1190	6,9	7,9	1,52	1,18
9	2260	2640	5,2	3,6	2,54	2,79
10	2320	2520	2,2	2,8	1,85	1,98
12	2150	2370	3,0	3,1	2,46	2,82

SCH 1000

	I SK (ml/s)		R_t (cm H ₂ O/l/sec)		TGV (l)	
	Ruhe	nach Belastung	Ruhe	nach Belastung	Ruhe	nach Belastung
1	1650	1490	8,1	8,0	2,78	2,99
2	2040	1150	3,5	8,8	2,66	3,51
3	1790	2090	3,1	3,7	2,2	2,11
4	1380	1220	3,3	6,0	1,92	2,09
5	1100	360	5,2	28,4	1,38	3,76
6	1180	440	7,5	16,8	1,91	2,6
7	1960	1850	4,6	5,7	1,84	1,94
8	940	810	9,4	15,5	1,21	1,6
9	2280	1830	5,8	10,3	2,79	3,3
10	2440	2310	4,7	3,2	1,64	1,85
11	2220	2330	6,2	3,7	3,09	2,36
12	1760	1050	4,7	16,1	2,34	3,68

2.3 Bronchospasmolytische Wirkung

Die bronchospasmolytische Wirkung von Medikamenten kann aufgezeigt werden, wenn durch körperliche Belastung eine Bronchokonstriktion ausgelöst und zum Zeitpunkt der maximalen Obstruktion das Medikament verabfolgt wird. Die danach gemessenen Lungenfunktionswerte geben Auskunft über die bronchialerweiternde Wirkung des Medikamentes.

In Ruhe wird die 1 Sekundenkapazität registriert. Anschließend laufen die Kinder für eine Dauer von 6 - 7 Minuten. Nachdem der Dauerlauf beendet ist, wird die 1 SK in Abständen von 1 Minute aufgezeichnet. Unmittelbar, nachdem die 1 SK den tiefsten Wert erreicht hat, wird das zu testende Medikament verabfolgt und die 1 Sekundenkapazität sofort sowie nach 1, 3, 5, 7, 10 Minuten und danach fortlaufend in 5-minütigen Abständen bis 30 Minuten nach Gabe des Medikamentes wiederholt.

2.3.1 Bronchospasmolytische Wirkung von Ipratropiumbromid und Salbutamol

24 Kinder mit einem Labilitätsindex von über 30 % im Alter von 5 - 12 Jahren unterzogen sich dem Belastungstest. Sie wiesen einen vergleichbar tiefen Abfall der 1 SK nach der Belastung auf. Die Patienten wurden in 2 Gruppen geteilt. 12 Kinder erhielten praktisch zum Zeitpunkt der maximalen Obstruktion 3 Hübe SCH 1000 Dosieraerosol (0,06 mg); 12 Kinder inhalierten 3 Hübe SULTANOL aus einem Dosieraerosol (0,3 mg). Die prozentuale Änderung der 1 Sekundenkapazität wurde 5 Minuten nach Medikamentenapplikation betrachtet (s. Abb. 35)

Anstieg der 1 SK 5 Minuten nach Applikation

SCH 1000	17 % $\pm$ 10 %
SULTANOL	60 % $\pm$ 29 %

Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

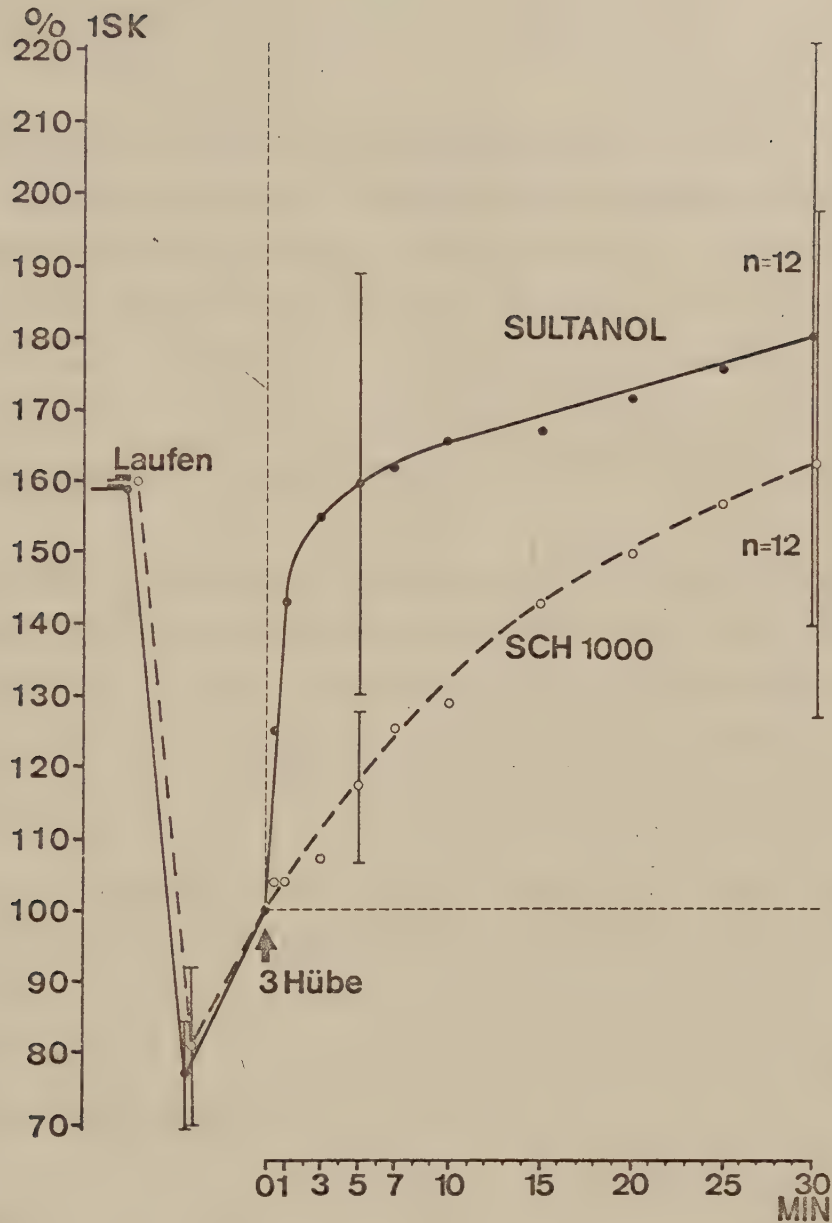


Abbildung 35:

Bronchospasmolytische Wirkung von Ipratropiumbromid und Salbutamol im Belastungsversuch. Eingezeichnet ist die 1 Sekundenkapazität (1 SK %) in Abhängigkeit von der Zeit. Die Werte der 1 SK zum Zeitpunkt der Medikamentenapplikation wurden mit 100 % festgelegt. Nach SULTANOL stieg die 1 SK in den ersten Minuten steil an. Demgegenüber wiesen die Werte der 1 SK nach SCH 1000 eine wesentlich geringere Anstiegsrate auf. Der Unterschied 5 Minuten nach Medikamentengabe war statistisch signifikant ($p < 0,001$).

3. Lungenfunktion am Tage und in der Nacht

Mit Hilfe eines einfachen, tragbaren Meßgerätes, dem sog. WRIGHT'schen Peak-flow-Meter lassen sich Veränderungen der Lungenfunktion am Tage und in der Nacht erfassen. Morgens nach dem Aufstehen, mittags und abends zu denselben Zeiten führen die Kinder Messungen durch. Eine Kontrolle erfolgt jeweils im Abstand von 1/2 Stunde. Bei Untersuchungen während der Nacht werden die Kinder zu festgesetzten Zeiten geweckt. 3 forcierte Expirationsstöße sind auszuführen, der höchste Wert wird notiert.

Asthmaanfälle sind begleitet von einem Abfall des Peak-flow-meter-Wertes. Akute Attacken von Atemnot sind gefolgt von einem akuten Absinken des PEF-Wertes (s. Abb. 36). Entwickelt sich ein Anfallsgeschehen allmählich, d.h. im Verlauf von Tagen, so erniedrigen sich die PEF-Werte stetig (s. Abb. 37).

Von dem Verhalten der PEF-Werte im Atemnotanfall ist das Verhalten im symptomfreien Intervall abzugrenzen.

3.1 Peak-flow-meter-Werte im Tagesablauf

Beispiel:

Bei einem 8 Jahre alten Jungen mit Asthma bronchiale sind die Peak-flow-meter-Werte morgens, mittags und abends je zweimal im Abstand von 30 Minuten registriert worden. In Abhängigkeit von der Tageszeit konnten morgens PEF-Werte zwischen 130 und 200 l/min, mittags 205 - 320 l/min und abends Werte von 195 - 340 l/min erhoben werden (s. Abb. 38).

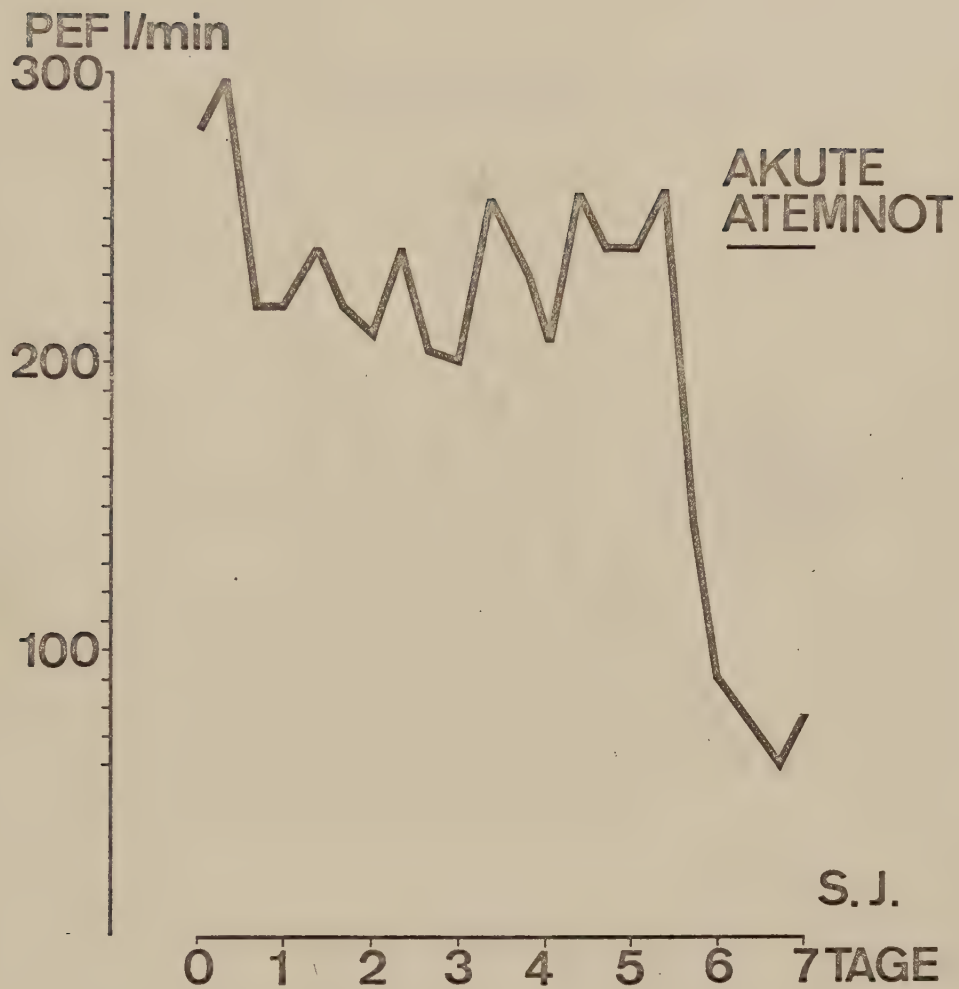


Abbildung 36:

Verhalten der Peak-flow-meter-Werte bei einem akuten Asthmaanfall. Dargestellt sind die Peak-flow-meter-Werte in Abhängigkeit von der Zeit bei einem Kind mit Asthmasyndrom. Ein akuter Anfall von Atemnot ist gefolgt von einem akuten Absinken der PEF-Werte.

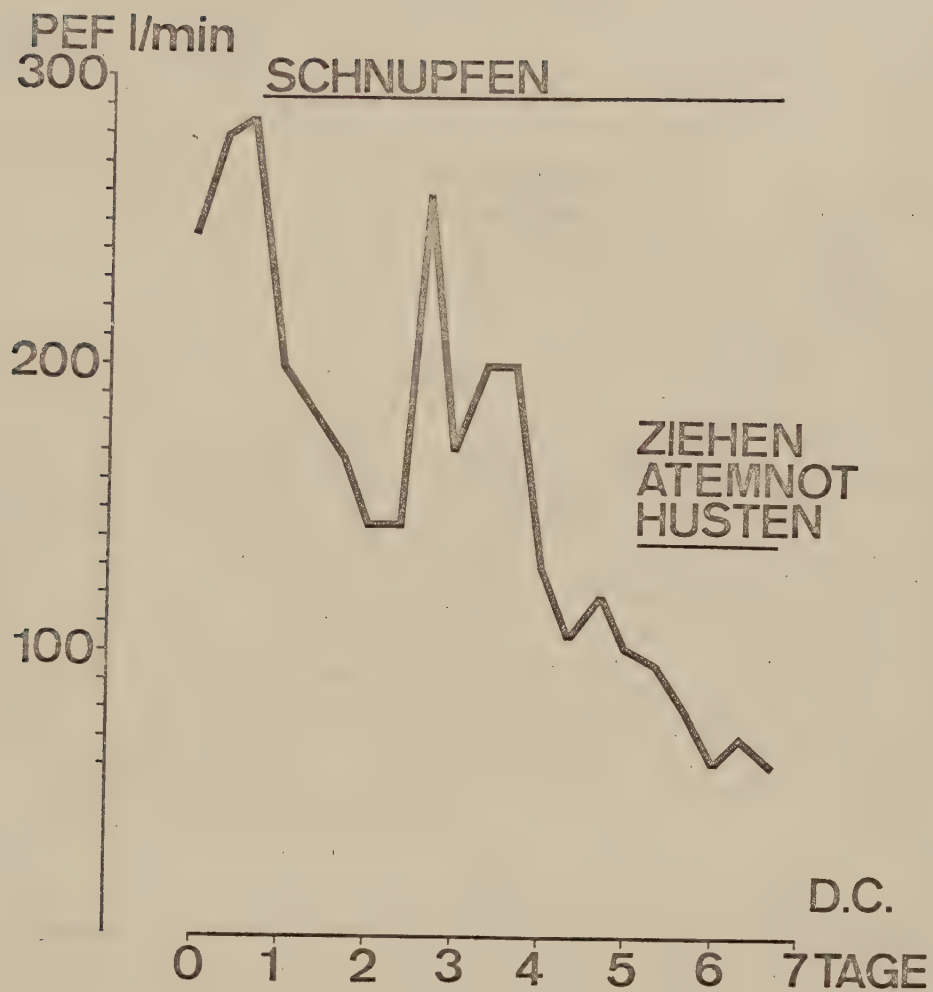


Abbildung 37:

Peak-flow-meter-Werte bei einem Asthmaanfall, der sich infolge eines Infektes allmählich entwickelt. Dargestellt sind die Peak-flow-meter-Werte in Abhängigkeit von der Zeit bei einem Kind mit Asthmasyndrom. Mit Fortschreiten des Infektes sinken die PEF-Werte stetig ab.

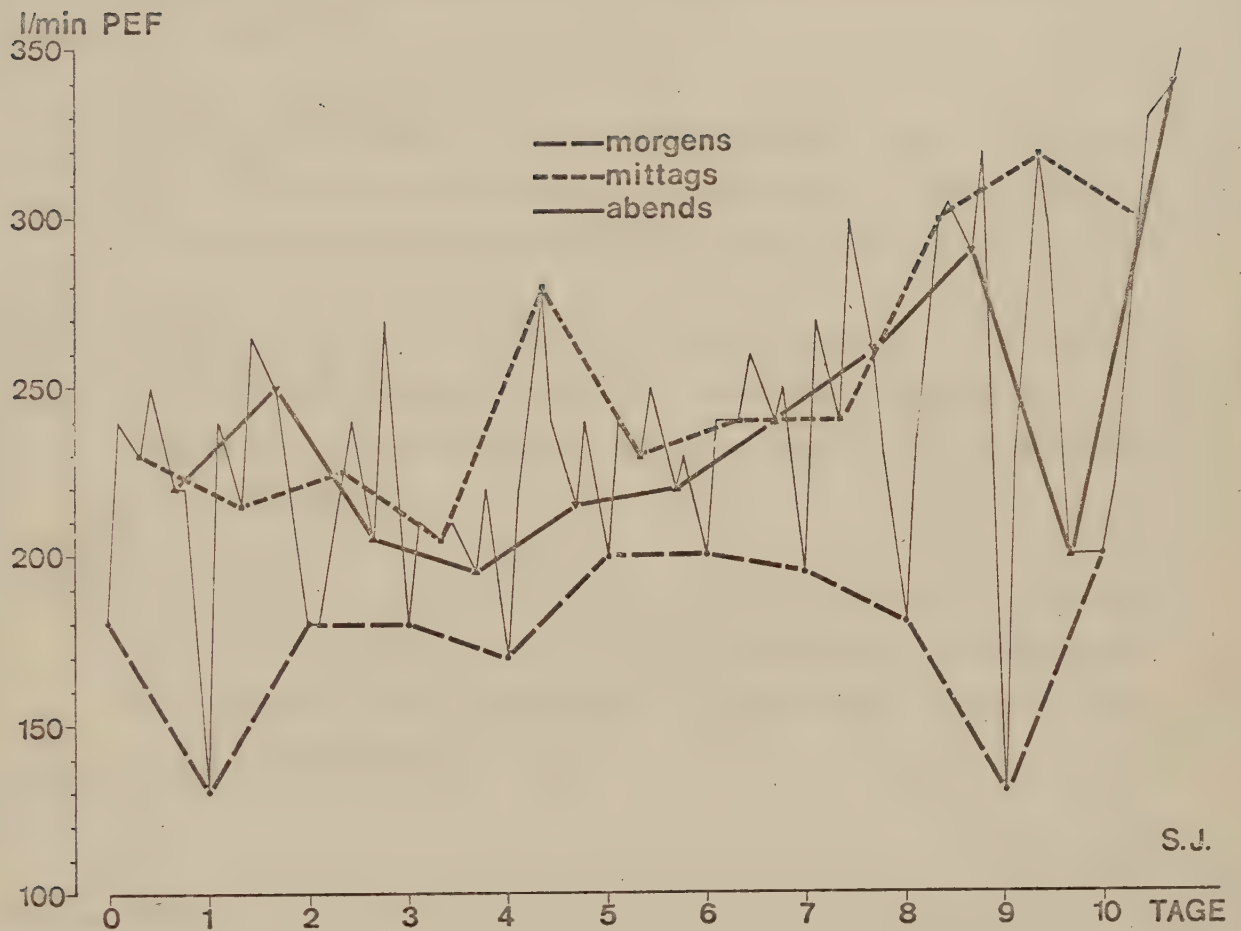


Abbildung 38:

Peak-flow-meter-Werte im Tagesablauf bei einem Jungen mit Asthma bronchiale. Dar- gestellt sind die Peak-flow-meter-Werte über einen Zeitraum von 10 Tagen. Die Messungen erfolgten täglich um 7.00, 7.30, 14.00, 14.30, 19.00, 19.30 Uhr. Die Werte um 7.00, 14.00 und 19.00 Uhr an den einzelnen Tagen wurden durch Geraden verbunden. Wurde der PEF-Wert täglich um die gleiche Uhrzeit gemessen, so betrugen die PEF-Werte morgens zwischen 130 - 200 l/min, mittags zwischen 205 - 320 l/min und abends zwischen 195 - 340 l/min.

3.2 Peak-flow-meter-Werte am Tage nach Bronchospasmolyse

Nach Gabe von 3 x 2 Hüben Salbutamol lassen sich 3 typische Tageskurven registrieren (s. Abb. 39).

Typ I: Über den Tag finden sich gleichmäßig hohe PEF-Werte. Der Anstieg der PEF-Werte nach Bronchospasmolyse ist gering. Er beträgt z.B. im Mittel bei dem Kind morgens 4 %, mittags 3 % und abends 2 %.

Typ II: Morgens werden die niedrigsten PEF-Werte registriert. Die bronchospasmolytische Wirkung ist deutlich. Bei dem Kind läßt sich im Mittel morgens ein Anstieg von 35 %, mittags von 9 % und abends von 6 % erzielen.

Typ III: Die PEF-Werte sind morgens, z.T. auch mittags und abends erniedrigt. Der Anstieg der PEF-Werte nach Bronchospasmolyse errechnet sich für den Patienten z.B. im Mittel mit 52 % am Morgen, 35 % zum Mittag und 17 % zum Abend.

3.3 Peak-flow-meter-Werte im Tagesablauf nach Placebo, Ipratropiumbromid, Salbutamol und Beclometasondipropionat

6 Kinder im Alter von 8 - 12 Jahren wurden ausgewählt. Ihre PEF-Werte wiesen einen tageszeitlich abhängigen Verlauf mit einem Tiefpunkt der PEF-Werte am frühen Morgen, den höchsten Werten mittags sowie leicht erniedrigten Werten am Abend auf. Um äußere Einflüsse möglichst gering zu halten, wurden Untersuchungszeiträume von jeweils 10 Tagen bewertet, an denen keine Beschwerden angegeben wurden. Kriterien der Beschwerdefreiheit waren ungestörter Schlaf, Fehlen von Atemnot oder Spastik, normale körperliche Aktivität, kein Husten und kein Auswurf. Diese Kriterien wurden in Form eines Punktschemas täglich von den Eltern erhoben (s. Abb. 40). Funktionsmessungen wurden um 7.00, 14.00 und 19.00 Uhr durchgeführt. Eine halbe Stunde später folgten Kontrollen.

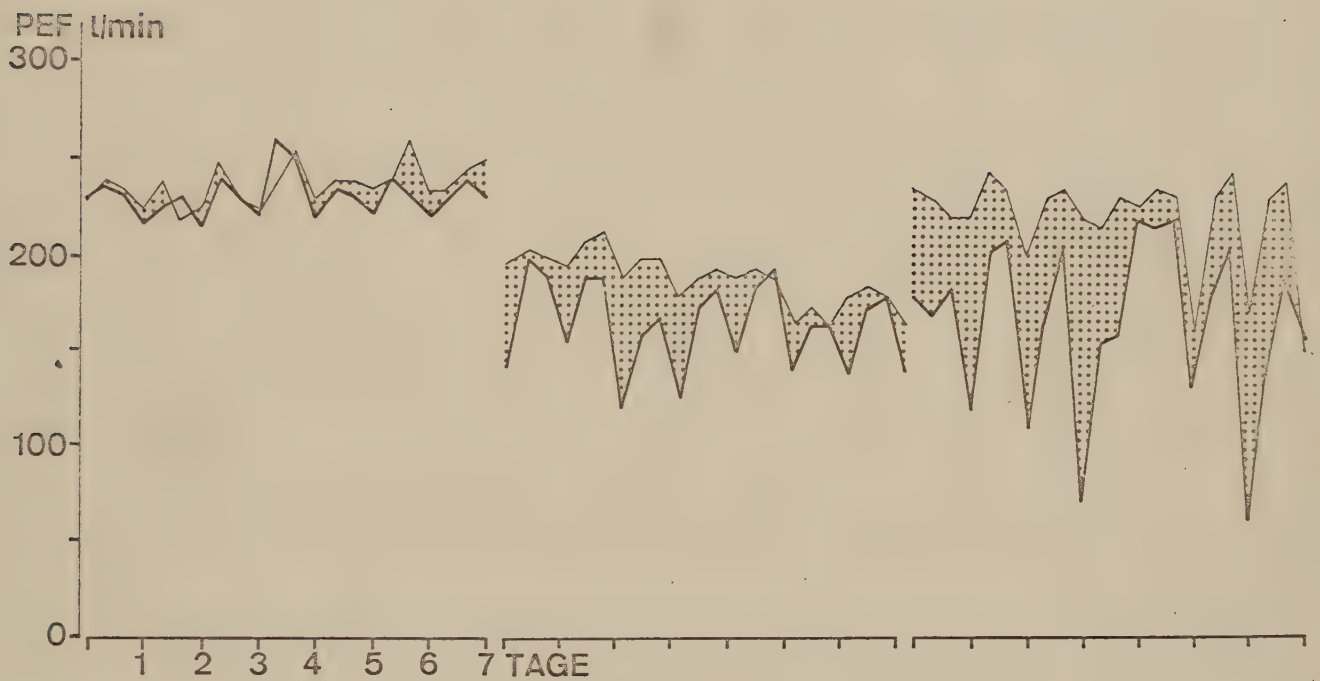


Abbildung 39:

Peak-flow-meter-Werte am Tage nach Bronchospasmolyse. Dargestellt sind die Peak-flow-meter-Werte bei 3 Kindern, die in einem Untersuchungszeitraum von 1 Woche täglich 3 x 2 Hübe Salbutamol inhalierten. Die Messung der PEF-Werte erfolgten frühmorgens, mittags und abends ohne Medikament sowie jeweils 1/2 Stunde nach Medikamenteneinnahme. Das 1. Kind wies nur geringe Änderungen der Peak-flow-meter-Werte auf (Typ I). Das 2. Kind zeigte einen deutlichen Anstieg der PEF-Werte frühmorgens nach Bronchospasmolyse (Typ II). Bei dem 3. Kind stiegen im Verlauf des Tages die PEF-Werte nach Bronchodilatation stark an (Typ III).

Datum:

I.	<u>Nacht</u>					
	gut geschlafen	0				
	gut geschlafen, leichtes Ziehen	1				
	2 – 3 x wegen Luft- not aufgewacht	2				
	schlecht geschlafen, oft aufgewacht	3				
II.	<u>Atemnot, Spastik</u>					
	keine	0				
	wenig	1				
	mittelmäßig	2				
	stark	3				
III.	<u>Körperliche Aktivität</u>					
	normal	0				
	kann kurze Wege rennen	1				
	kann nur gehen	2				
	muss im Hause bleiben	3				
IV.	<u>Husten</u>					
	keiner	0				
	seltener	1				
	häufig	2				
V.	<u>Auswurf</u>					
	kein	0				
	bis ca. 3 Teel.	1				
	mehr als 3 Teel.	2				
VI.	<u>Flowmeterwert</u>					
	700 ohne Medikament					
	730 nach Medikament					
	1400 ohne Medikament					
	1430 nach Medikament					
	1900 ohne Medikament					
	1930 nach Medikament					
VII.	<u>Medikamente</u>					
						
						
						
						
						
						
VIII.	<u>Sonstiges</u>					
	Schnupfen					
	Fieber					
	akute Atemnot oder Husten nach Laufen					

Die Kinder inhalierten aus einem Dosieraerosol täglich 3 x 2 Hübe. Das Placebo, Ipratropiumbromid, Salbutamol und Beclometasondipropionat erhielten die Kinder in wechselnder Reihenfolge.

Die PEF-Mittelwertskurven nach Placebo lagen jeweils über denen ohne Medikament. Nach Bronchospasmolyse (Ipratropiumbromid, Salbutamol) war ein starker Anstieg der PEF-Mittelwerte mit einem nachfolgenden Abfall zu registrieren. Die Mittelwerte, die während der Inhalation von Beclometasondipropionat registriert wurden, stiegen nur leicht an; insgesamt wiesen sie jedoch ein gleichmäßig hohes Niveau im Tagesverlauf auf (s. Abb. 41).

3.4 Peak-flow-meter-Werte im Tagesverlauf nach Salbutamol, Dinatrium cromoglicicum plus Isoprenalin sowie Dinatrium cromoglicicum und Beclometasondipropionat

Beispiel:

17-jähriges Mädchen mit Asthma bronchiale. Die PEF-Werte wurden über einen Zeitraum von 10 Tagen registriert. Der Anstieg der PEF-Werte betrug nach Bronchospasmolyse (3 x 2 Hübe SULTANOL) im Mittel morgens 62 %, mittags 38 % und abends 24 %.

Nach Dinatrium cromoglicicum plus Isoprenalin (INTAL COMPOUND 3 x 1 Kps.) erhöhten sich die PEF-Werte im Mittel morgens um 24 %, mittags um 9 % und abends um 14 %.

Durch Dinatrium cromoglicicum (INTAL 3 x 1 Kps.) und Beclometasondipropionat (BECOTIDE 3 x 2 Hübe) stiegen die PEF-Werte morgens im Mittel um 1 % an, sie sanken mittags um 4 % ab und erhöhten sich abends um 6 % (s. Abb. 42).

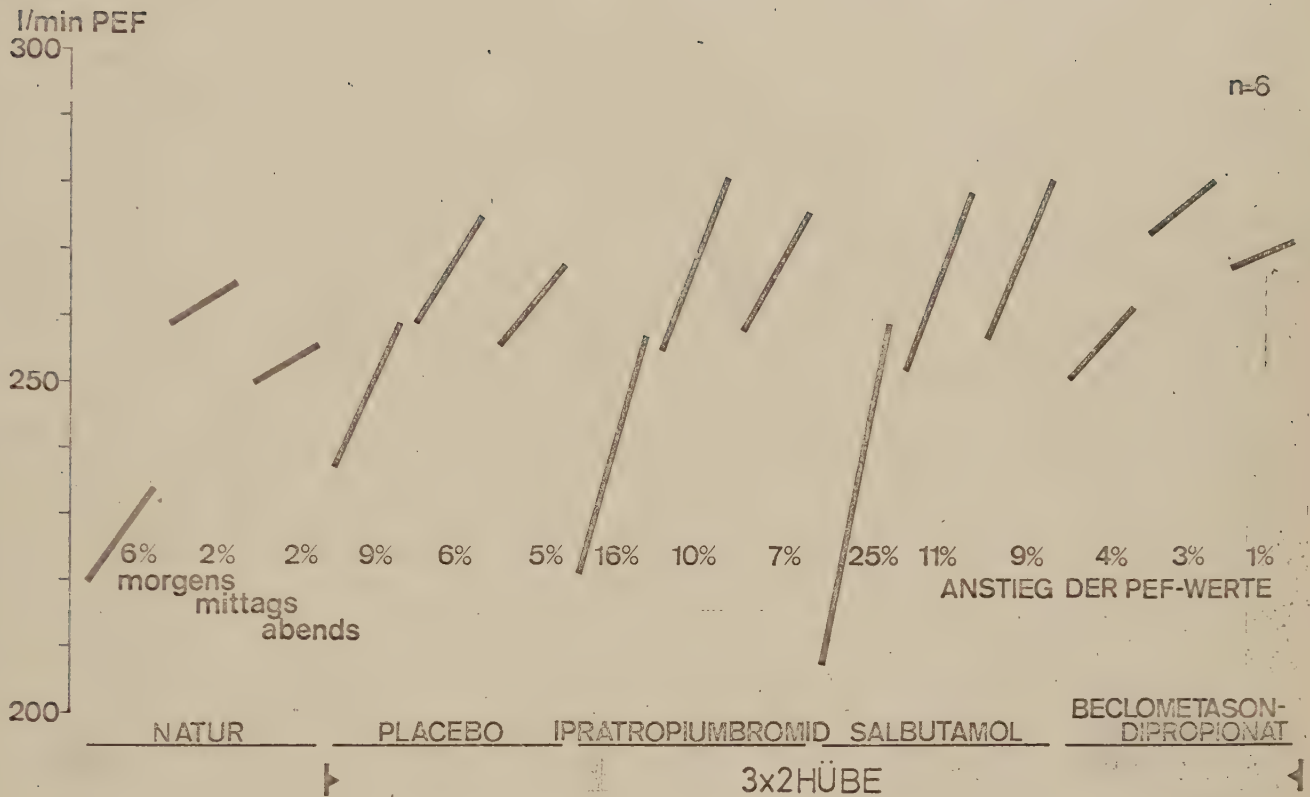


Abbildung 41:

Peak-flow-meter-Werte im Tagesablauf ohne und nach Medikamenten. Dargestellt sind die PEF-Mittelwertskurven aus einem Untersuchungszeitraum von jeweils 10 Tagen bei 6 Kindern mit Asthma bronchiale. Die PEF-Werte sind morgens, mittags und abends je zweimal im Abstand von 30 Minuten registriert worden. Der Anstieg der PEF-Werte in Prozent ist angegeben. Ohne Medikament fanden sich morgens die niedrigsten PEF-Mittelwerte. Sie stiegen gegen Mittag spontan an und waren gegen Abend wieder leicht abgefallen. Die PEF-Mittelwerte nach Placebo lagen jeweils über denen ohne Medikament. Nach Ipratropiumbromid und Salbutamol wurden die stärksten PEF-Anstiege registriert. Unter Beclometasondipropionat fanden sich im tageszeitlichen Ablauf die höchsten Werte, insbesondere die PEF-Mittelwerte am Morgen lagen über den Werten aus anderen Untersuchungszeiträumen.

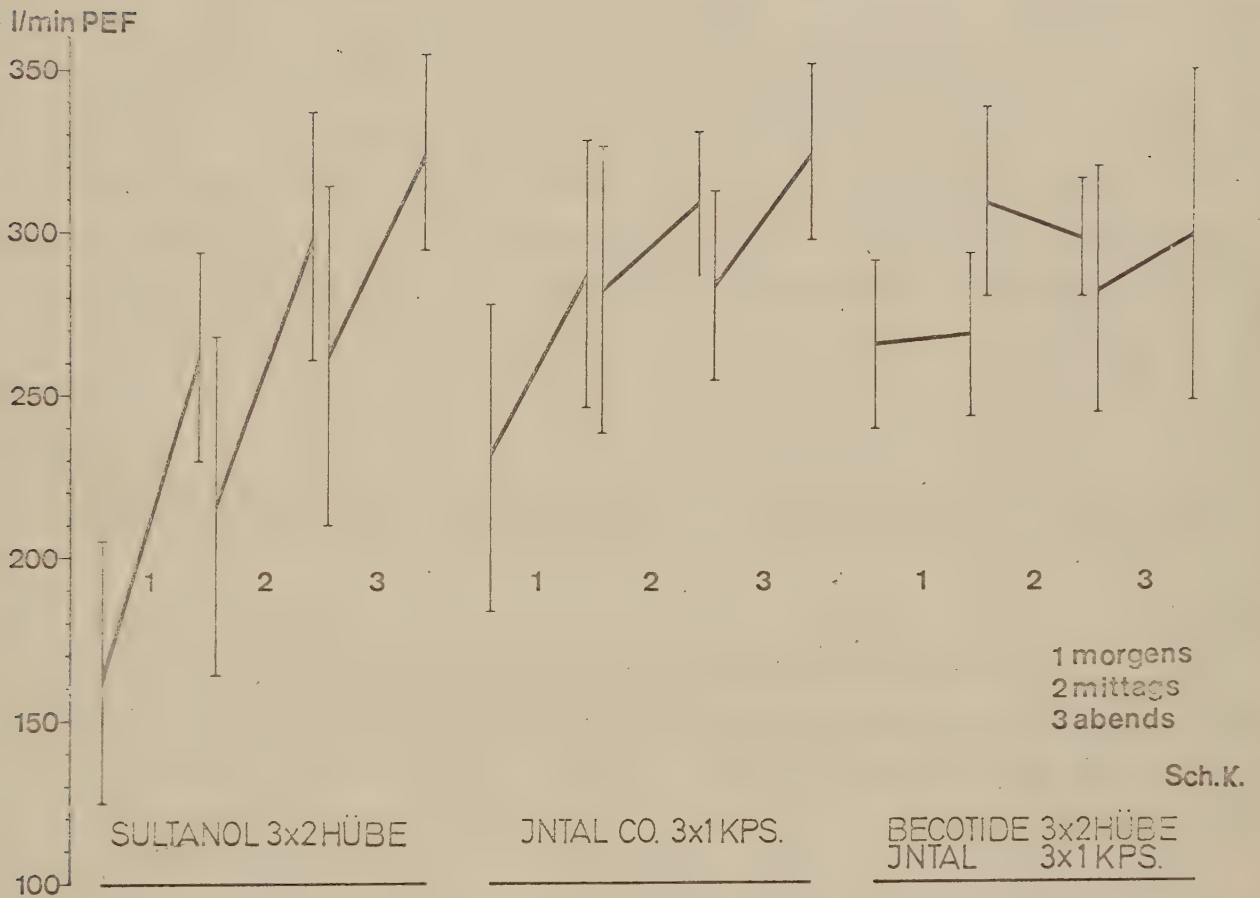


Abbildung 42:

Peak-flow-meter-Werte im Tagesablauf unter Einfluß von Medikamenten bei einem Mädchen mit Asthma bronchiale. Eingezeichnet sind die PEF-Mittelwertskurven mit Standardabweichung aus einem Untersuchungszeitraum von jeweils 10 Tagen. Die PEF-Werte wurden morgens, mittags und abends zur gleichen Zeit registriert. Eine Kontrolle erfolgte eine halbe Stunde nach Medikamenteneinnahme. Nach SULTANOL stiegen die PEF-Werte jeweils stark an, um anschließend wieder abzusinken. Nach INTAL COMPOUND wurde ebenfalls ein Anstieg der PEF-Mittelwerte verzeichnet, im Vergleich zu den Werten nach SULTANOL fanden sich morgens höhere PEF-Ausgangswerte. Die PEF-Mittelwerte nach BECOTIDE und INTAL wiesen ein nahezu gleichmäßig hohes Niveau über den Tag auf.

3.5 Peak-flow-meter-Werte am Tage und in der Nacht

14 Kinder mit Asthmasyndrom im Alter von 6 - 13 Jahren, 8 Jungen und 6 Mädchen, befanden sich im anfallsfreien Intervall auf der Station. Medikamente wurden nicht verabreicht. Es handelte sich um eine nicht ausgewählte Gruppe von Asthmatikern. Unter der Annahme, daß die PEF-Werte um 12.00 Uhr mittags höher sind als nachts um 24.00 Uhr, wurde der Tag-Nachtrhythmus untersucht (s. Abb. 43). Die PEF-Werte betrugen mittags 12.00 Uhr 250 ± 63 l/min und nachts 24.00 Uhr 199 ± 73 l/min. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,001$).

3.6 Peak-flow-meter-Werte am Tage und in der Nacht sowie nach Schlafentzug

Beispiel:

Bei einem 15-jährigen Jungen wurden die PEF-Werte nachts mit Schlaf sowie nach Schlafentzug registriert. Es zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen den PEF-Werten. Während des Schlafens sanken die PEF-Werte ab, nach Schlafentzug dagegen nicht (s. Abb. 44).

3.7 Bronchialer Strömungswiderstand am Tage und in der Nacht ohne Medikament und unter dem Einfluß von Bronchospasmolyse

Bei 10 Kindern wurde die Resistance im Abstand von 3 Stunden untersucht, am 1. Tag ohne Einfluß von Medikamenten, am 2. Tag nach Bronchospasmolyse (3 x 2 Hübe SULTANOL-Dosieraerosol). Ohne Medikamenteneinfluß änderte sich die Resistance im Verlauf von 24 Stunden bei 4 Kindern nur gering; d.h. um weniger als $4 \text{ cm H}_2\text{O/l/sec}$; 6 Asthmatiker wiesen dagegen stärkere Schwankungen auf. Nach Bronchospasmolyse nahm nicht bei allen Patienten die Schwankungsbreite der Resistance ab; bei 2 von 6 Kindern konnte z.B. der Anstieg der Resistance nachts nicht verhindert werden (s. Abb. 45).

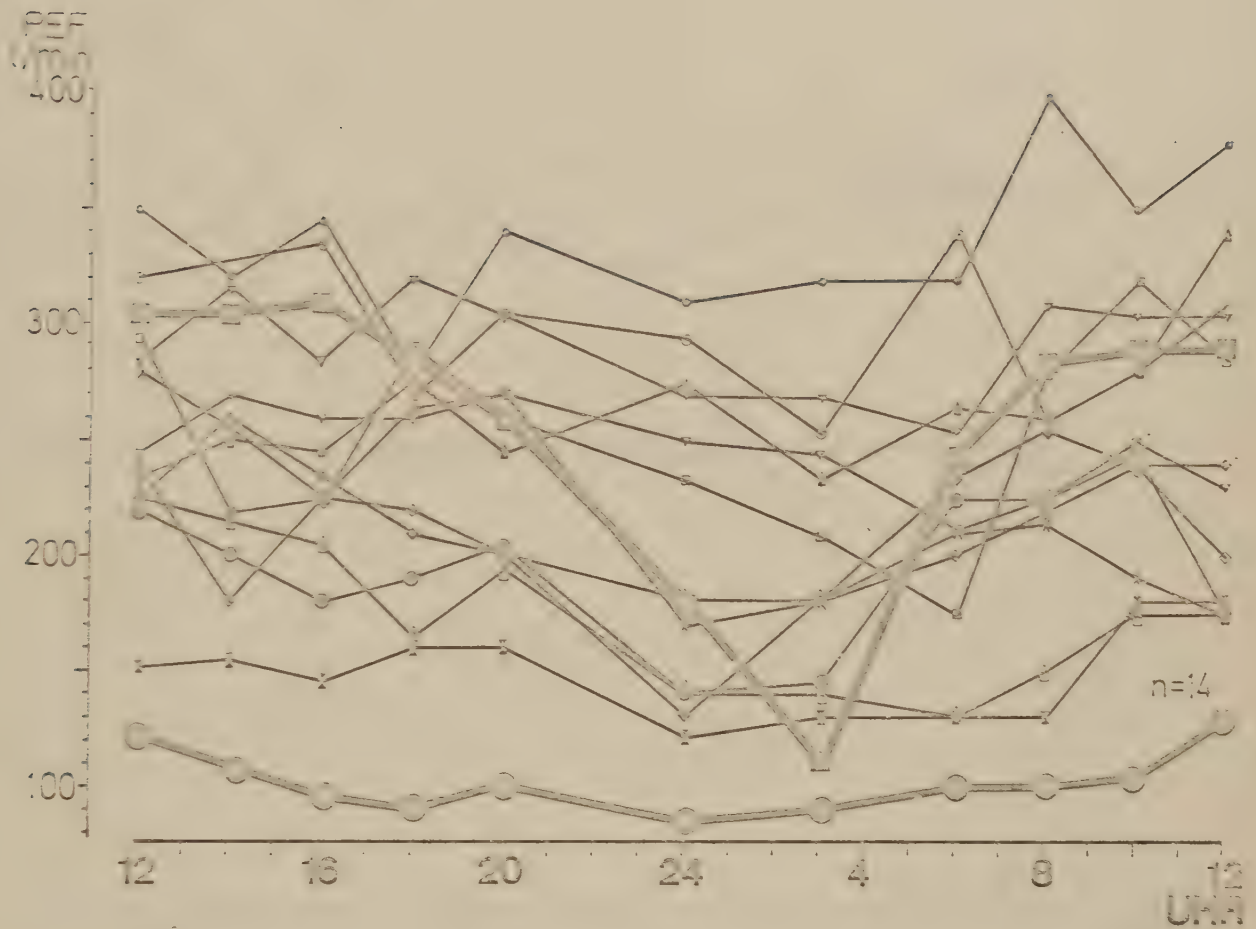


Abbildung 43:

Peak-flow-meter-Werte tags und nachts bei 14 Kindern mit Asthma bronchiale. Eingezeichnet sind die PEF-Werte in Abhängigkeit von der Zeit. Die Messungen erfolgten am Tage in 2-stündigem Abstand, nachts in 3-stündigem Intervall. Die PEF-Werte in der Nacht um 24.00 Uhr lagen tiefer als die Werte am Tage um 12.00 Uhr ($p < 0,001$). Im Einzelfall konnte der Verlauf unterschiedlich sein - während bei einem Kind die PEF-Werte nachts nicht absanken (○-○), erreichten die PEF-Werte bei einem anderen Kind nachts nur 35 % des höchsten Tageswertes (□-□).

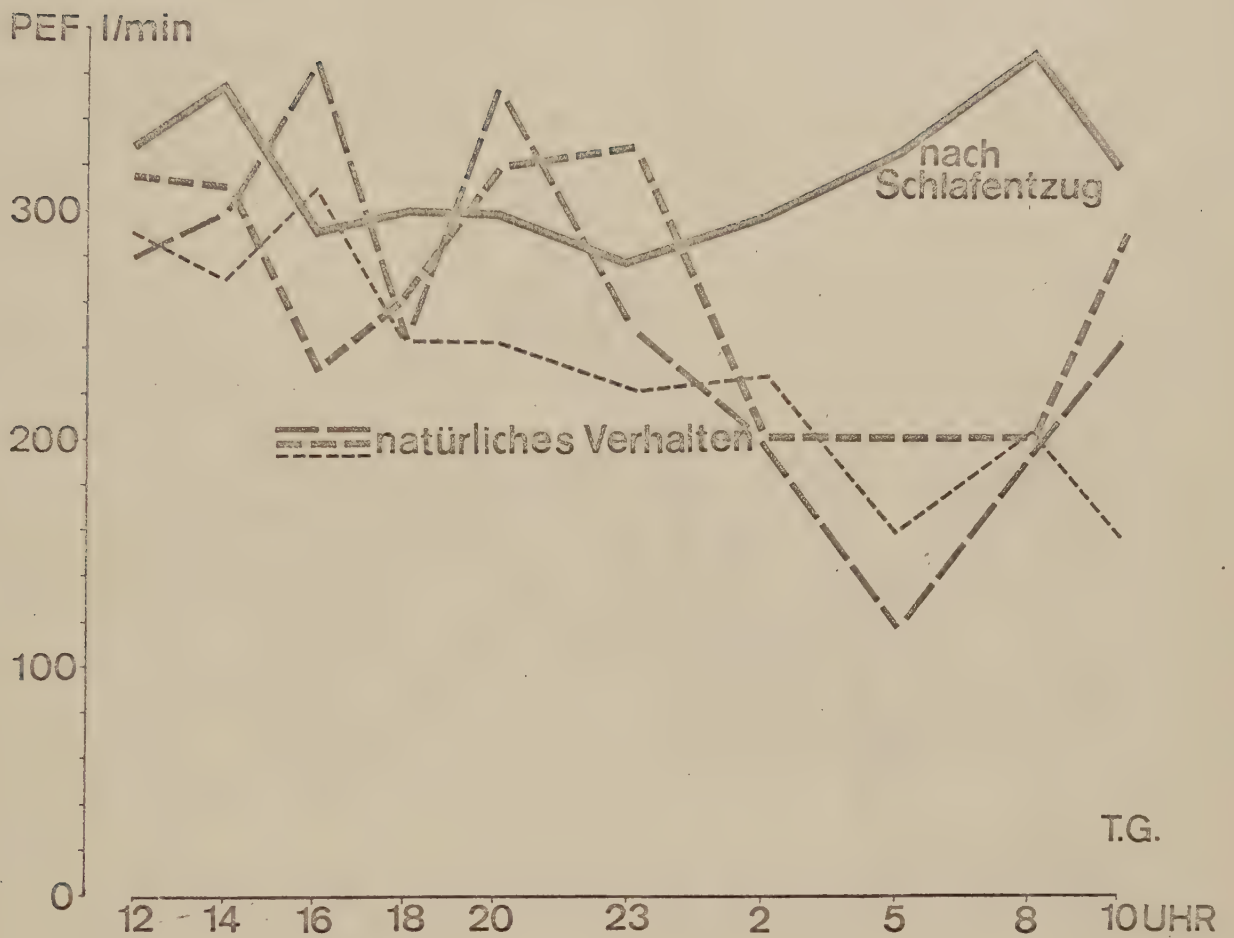


Abbildung 44:

Peak-flow-meter-Werte bei einem Jungen nachts ohne und nach Schlafentzug. Registriert wurden die PEF-Werte in Abhängigkeit von der Zeit an aufeinanderfolgenden Tagen. Die PEF-Werte in der Nacht mit Schlafentzug lagen über den Werten, die erhoben wurden, wenn der Patient zwischen den Messungen schlafen konnte.

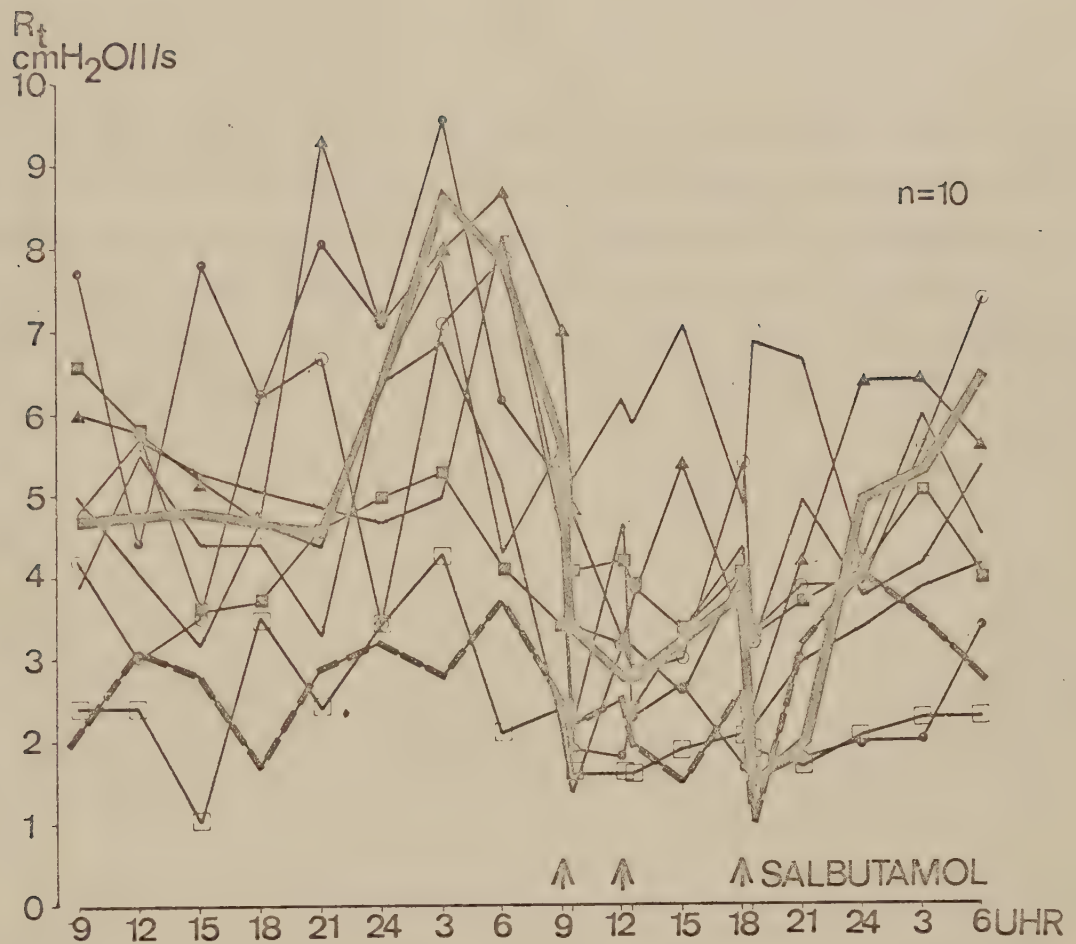


Abbildung 45:

Aufgetragen ist die Resistance in Abhängigkeit von der Zeit ohne Medikament und nach Bronchospasmolyse. 2 Kurvenverläufe sind besonders gekennzeichnet - der eine, der eine Änderung der Resistance um weniger als $4 \text{ cm H}_2\text{O/l/sec.}$ aufweist (□-□) und der andere, bei dem ohne Medikamenteneinfluß der bronchiale Strömungswiderstand stärker schwankt (○-○). Durch Bronchospasmolyse im Tagesverlauf ließ sich bei 2 von 6 Kindern ein Anstieg der Resistance nachts nicht verhindern.

3.8 Bronchialer Strömungswiderstand am Tage und in der Nacht nach Beclometasondi- propionat

Beispiel:

9,6 Jahre altes Mädchen mit Asthma bronchiale. Im Verlauf des Tages konnten hohe und niedrige Werte der Resistance registriert werden. Nachts stieg der bronchiale Strömungswiderstand spontan auf erhöhte Werte an, um gegen Morgen abzusinken. Nach Inhalation eines Kortikosteroids wurden über Tag und in der Nacht niedrigere Werte der Resistance gemessen als ohne Medikamenteneinnahme (s. Abb. 46).

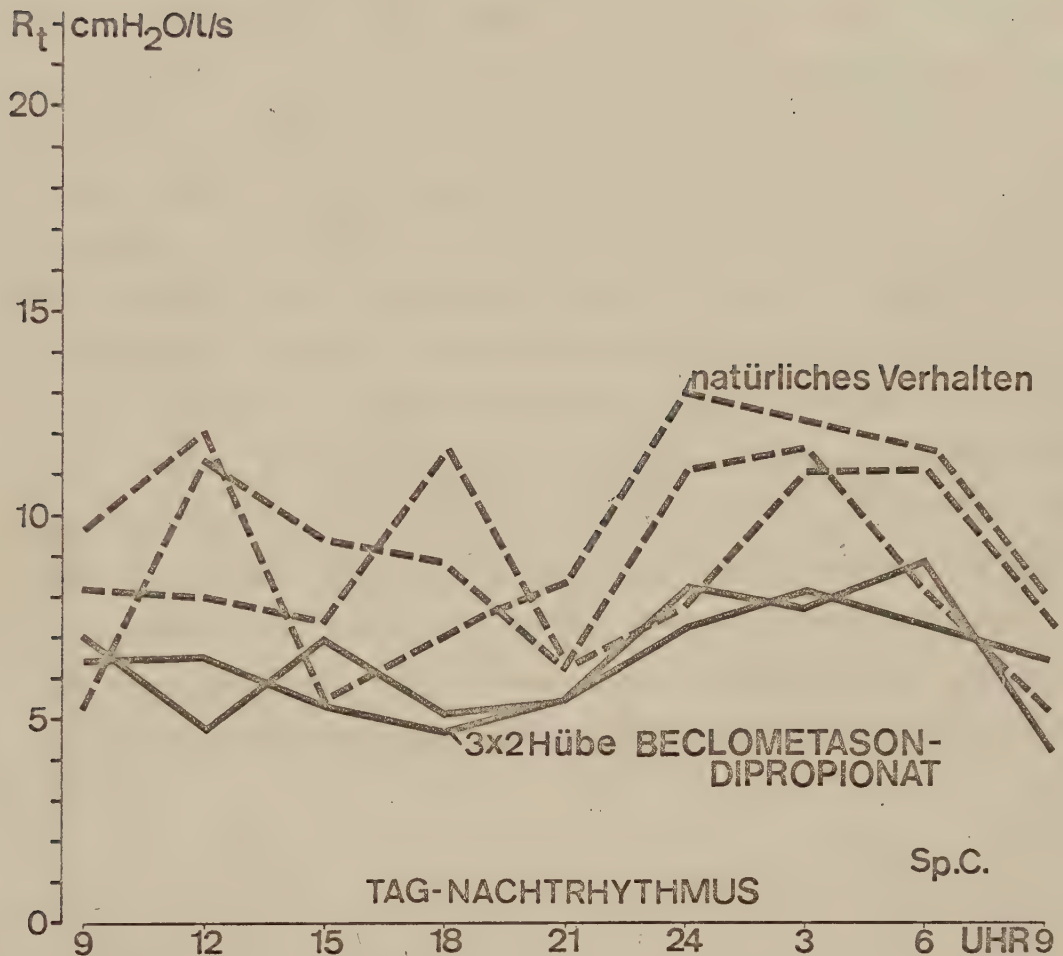


Abbildung 46:

Bronchialer Strömungswiderstand am Tage und in der Nacht ohne Medikament und nach Beclometasondipropionat. Eingezeichnet sind die bronchialen Strömungswiderstände in Abhängigkeit von der Zeit bei einem Mädchen mit Asthma bronchiale. Nach der Einnahme eines Kortikosteroids war der bronchiale Strömungswiderstand im gesamten Tagesverlauf niedrig und er stieg auch nachts nicht mehr so hoch an.

4. Lungenfunktionsprüfungen nach Inhalation eines Allergens

Durch eine sorgfältige Anamnese gefolgt von Hauttesten (Pricktest) werden Allergien aufgespürt. Beim Pricktest werden Antigenextrakte auf die Haut an der Volarseite des Unterarmes aufgeträufelt. Anschließend durchsticht man mit einer Lanzette den Tropfen und verletzt die Haut ganz oberflächlich. 5 Minuten später werden die Antigentropfen abgetupft. Eine positive Reaktion zeigt sich innerhalb von 15 - 20 Minuten durch Ausbildung einer Quaddel mit rotem Hof. Die Beurteilung der Quaddelgröße erfolgt im Vergleich zu einer Quaddel, die durch Histamin (Lösung 1 + 999) hervorgerufen wird. Getestet wurden Allergenmischungen (der Fa. ALLERGOPHARMA): Gräser, Unkräuter, Bäume, Blumen, Pilze I und II; Pflanzenpollen von Roggen und Weizen; Federn von Ente, Gans und Huhn; Epithelien: Goldhamster, Hund, Kamelhaar, Kaninchen, Katze, Meerschweinchen, Pferd, Rind, Schafwolle, Ziege; Hausstaub und Milbenhaustaub sowie Ei und Milch. Als negative Kontrolle diente physiologische Kochsalzlösung. Allergene, die im Hauttest einen positiven Befund ergeben hatten, wurden im inhalativen Provokationstest auf ihre krankmachende Wirkung überprüft.

4.1 Der inhalative Provokationstest

Der Test beginnt mit der Registrierung des bronchialen Strömungswiderstandes in Ruhe. Danach inhaliert das Kind 1 ml physiologische Kochsalzlösung. Die Inhalation erfolgt über ein T-förmiges Mundstück. Das Aerosol wird durch einen Prallhelmvernebler vernebelt. Die Dauer der Inhalation beträgt maximal 5 Minuten. Nach der Inhalation wird der bronchiale Strömungswiderstand über die Dauer von 15 - 20 Minuten in kurzzeitigen Abständen verfolgt. Danach werden dem Patienten wässrige Lösungen eines Allergenextraktes (1 ml) in ansteigender Dosierung zur Inhalation angeboten. Begonnen wird mit einer Allergen-Konzentration,

die auf der Haut im Pricktest noch keine Reaktion gezeigt hatte. Nach jeder Inhalation eines Allergenextraktes wird die Resistance über einen Zeitraum von 15 - 25 Minuten registriert. Bei einem positiven Befund - starker Husten, Dyspnoe oder bei einem Anstieg der Resistance um das Doppelte, mindestens um 4 cm H₂O/l/sec über den Ruhewert - werden 2 Hübe eines Bronchospasmolytikums verabreicht und dadurch die Reaktion unterbrochen. Durch Peak-flow-meter-Messung oder Registrierung des bronchialen Strömungswiderstandes wird anschließend das Verhalten der Lungenfunktion weiter verfolgt.

Zunächst sollen die bronchialen Reaktionen, die nach Inhalation eines Allergens auftreten, dargestellt werden:

Die Sofortreaktion ist aus Abb. 47 ersichtlich. Eine Spätreaktion nach Allergenkontakt ist in Abb. 48 aufgeführt. Sofortreaktion und Spätreaktion können auch nacheinander auftreten (s. Abb. 49).

4.2 Pricktest und inhalative Provokation

Antigenextrakte, die im Pricktest eine positive Reaktion ergeben hatten, wurden dem Patienten zur Inhalation angeboten. Zeigte sich keine positive Reaktion nach Inhalation einer 50 % Verdünnung der wässrigen Allergenlösung, so galt der Provokationstest als negativ.

Positiver Pricktest	268 Antigene
positiver Inhalationstest (Sofortreaktion)	130 Antigene (48,5 %)
negativer Inhalationstest (Sofortreaktion)	138 Antigene (51,5 %)

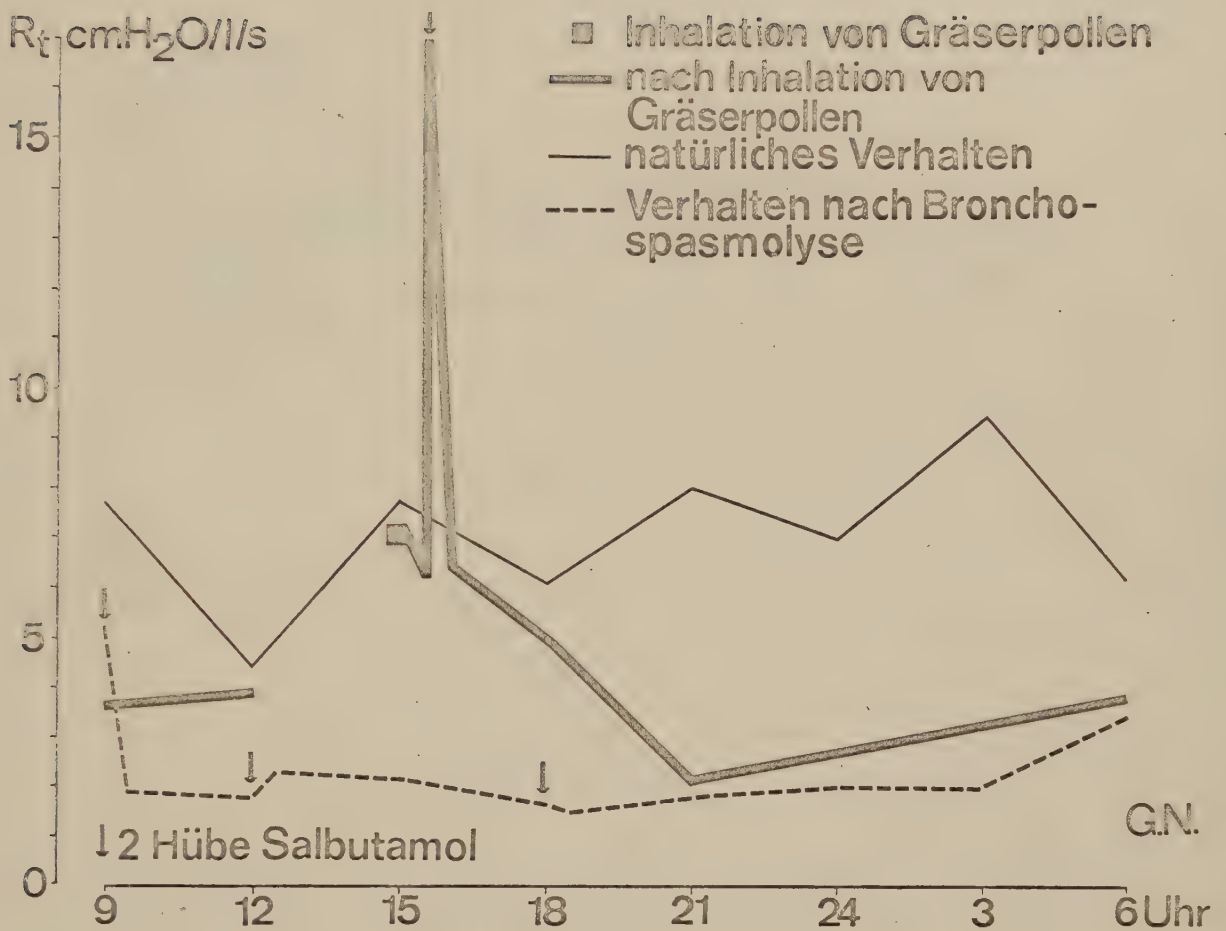


Abbildung 47:

Sofortreaktion nach Inhalation von Gräserpollen. Aufgeführt sind die Resistance-Werte am Tage und in der Nacht ohne Medikament, nach Bronchospasmolyse (3 x 2 Hübe Salbutamol) sowie nach Inhalation einer Gräserpollenlösung. Nach Inhalation des Allergens stieg der bronchiale Strömungswiderstand an. Ein weiterer Anstieg der Resistance wurde verhindert durch Bronchospasmolyse. In den nachfolgenden 23 Stunden kam es zu keiner wesentlichen Erhöhung der Resistance.



Abbildung 48:

Spätreaktion nach Inhalation von Milbenhausstaub. Aufgeführt ist die Resistance in Abhängigkeit von der Zeit. Die Resistance betrug am Tage und in der Nacht 3,3 - 4,8 $\text{cm H}_2\text{O/l/sec}$. Nach Inhalation einer wässrigen Lösung von Milbenhausstaub wurde ein sofortiger Anstieg der Resistance vermessen. Im weiteren Verlauf erhöhte sich die Resistance stetig bis zu einem Maximum von 9,6 $\text{cm H}_2\text{O/l/sec}$ um 3.00 Uhr nachts, 13 1/2 Stunden nach Allergenkontakt.

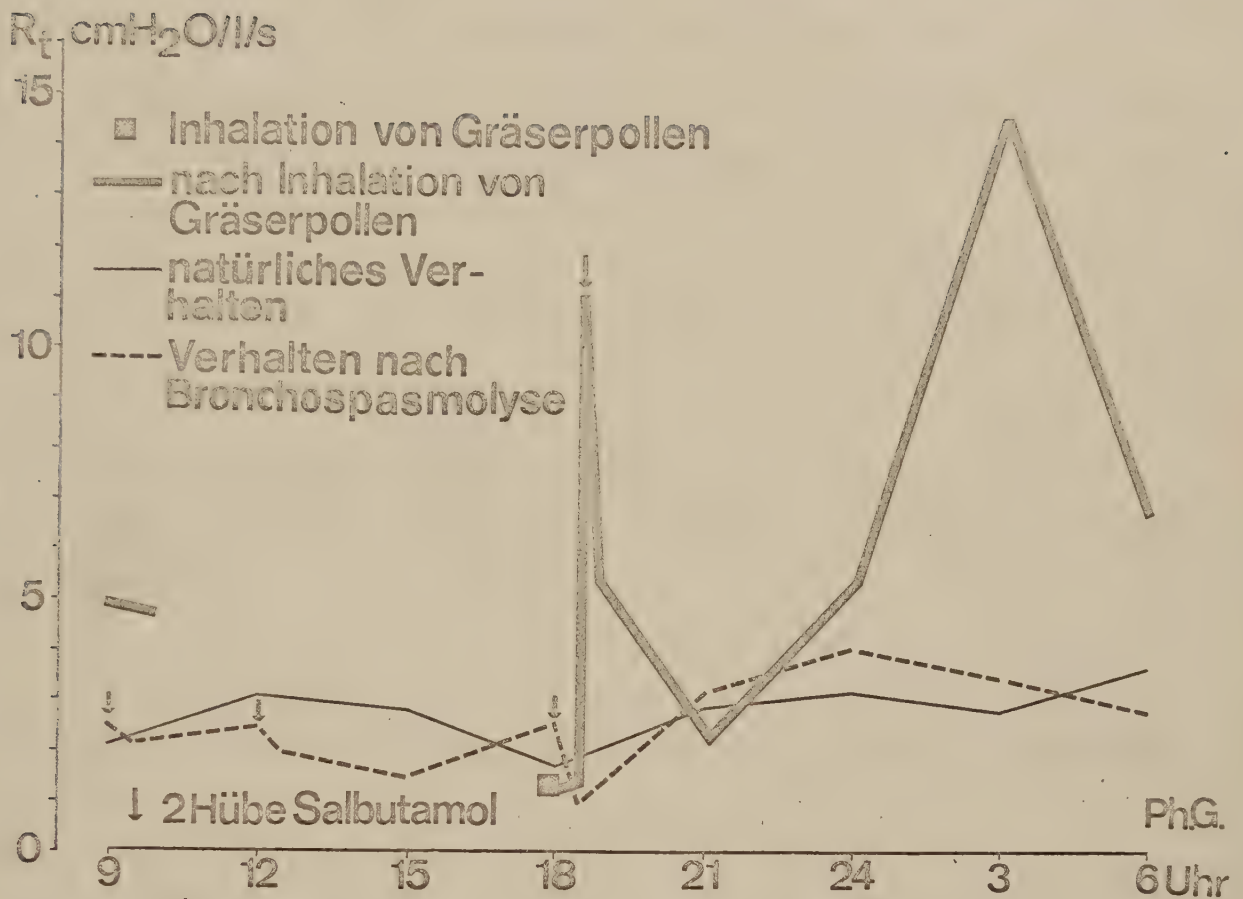


Abbildung 49:

Sofortreaktion und Spätreaktion. Dargestellt ist das Verhalten des bronchialen Strömungswiderstandes nach inhalativer Provokation mit Gräserpollen. Die Reaktion bestand in einem sofortigen Anstieg des bronchialen Strömungswiderstandes, der durch Bronchospasmolyse (2 Hübe Salbutamol) coupiert werden konnte. 8 1/2 Stunden nach Allergenkontakt war das Maximum eines erneuten Anstieges der Resistance auf 14,6 cm H₂O/l/sec erreicht. Die Resistance am Tage und in der Nacht ohne Medikament bzw. nach Bronchospasmolyse überschritt nicht den Wert von 4,1 cm H₂O/l/sec.

4.3 Sofort- und Spätreaktion im inhalativen Provokationstest

Bei 60 inhalativen Provokationstesten mit einer positiven Sofortreaktion traten 6 - 24 Stunden nach Allergenkontakt folgende Erscheinungen auf:

15 mal Hustenanfälle. Sie waren begleitet von einem Abfall des PEF-Wertes;
1 Patient klagte jeweils 19 Stunden nach Inhalation von Gräser- bzw. Beifußpollen über Fieber, Bauchschmerzen, Erbrechen;

3 Patienten entwickelten Atemnot: 10 Stunden nach Gräserpollenkontakt, 12 Stunden nach Provokation mit Hausstaubmilbe sowie 6 Stunden nach Inhalation von Hausstaub.

Unter 60 inhalativen Provokationstesten, die ohne Sofortreaktion verliefen, waren in 5 Fällen 6 - 24 Stunden nach Allergenaufnahme Hustenattacken zu konstatieren.

4.4 Protektive Wirkung von Dinatrium cromoglicicum im inhalativen Provokationstest

12 Kinder wurden untersucht. Sie wiesen einen Anstieg des bronchialen Strömungswiderstandes um das Doppelte, in jedem Fall jedoch um mehr als $4 \text{ cm H}_2\text{O/l/sec}$ nach Inhalation einer allergenhaltigen Lösung von definierter Konzentration auf. An einem der nachfolgenden Tage wurde der Test wiederholt. 30 Minuten zuvor hatten die Kinder 1 Kapsel INTAL inhaliert. Erhöhte sich die Resistance erneut um mehr als $4 \text{ cm H}_2\text{O/l/sec}$, so fand eine Kontrolluntersuchung an einem anderen Tage statt. Die Kinder inhalierten dabei 2 Kapseln INTAL eine halbe Stunde vor Allergenkontakt. Registriert wurde der bronchiale Strömungswiderstand bis zu 25 Minuten nach Allergeninhalation. Anschließend wurde über einen Zeitraum von 24 Stunden die Resistance in 3-stündlichen Abständen gemessen. Eine Spätreaktion wurde angenommen, wenn sich die Resistance um mehr als $4 \text{ cm H}_2\text{O/l/sec}$ über Resistancewerte erhöhte, die an einem anderen Tag ohne Medikamenteneinfluß registriert worden waren.

12 Asthmatiker wiesen eine Sofortreaktion nach Allergeninhalation auf. 6 der Kinder hatten außerdem einen deutlichen Anstieg der Resistance 3 - 24 Stunden nach Allergenkontakt (Spätreaktion). Nach Inhalation von 1 Kapsel Dinatrium cromoglicicum konnte in der Hälfte der Fälle eine Sofortreaktion bzw. eine Spätreaktion verhindert werden. Von 6 Kindern, die trotz Inhalation von 1 Kapsel Dinatrium cromoglicicum eine Sofortreaktion aufwiesen, ließ sich bei 4 Kindern durch Dosissteigerung auf 2 Kapseln Dinatrium cromoglicicum ein wirksamer Schutz vor der Sofortreaktion erzielen (s. Tab. 8).

Im einzelnen konnten für die Sofortreaktion im inhalativen Provokationstest nach DSCG 3 unterschiedliche Reaktionen ermittelt werden:

1. Vollständige protektive Wirkung (s. Abb. 50)
2. Dosisabhängige Wirkung
 - a) Von der Allergenkonzentration (s. Abb. 51)
 - b) Von der DSCG-Dosis (s. Abb. 52)
3. Keine Schutzwirkung (s. Abb. 53)

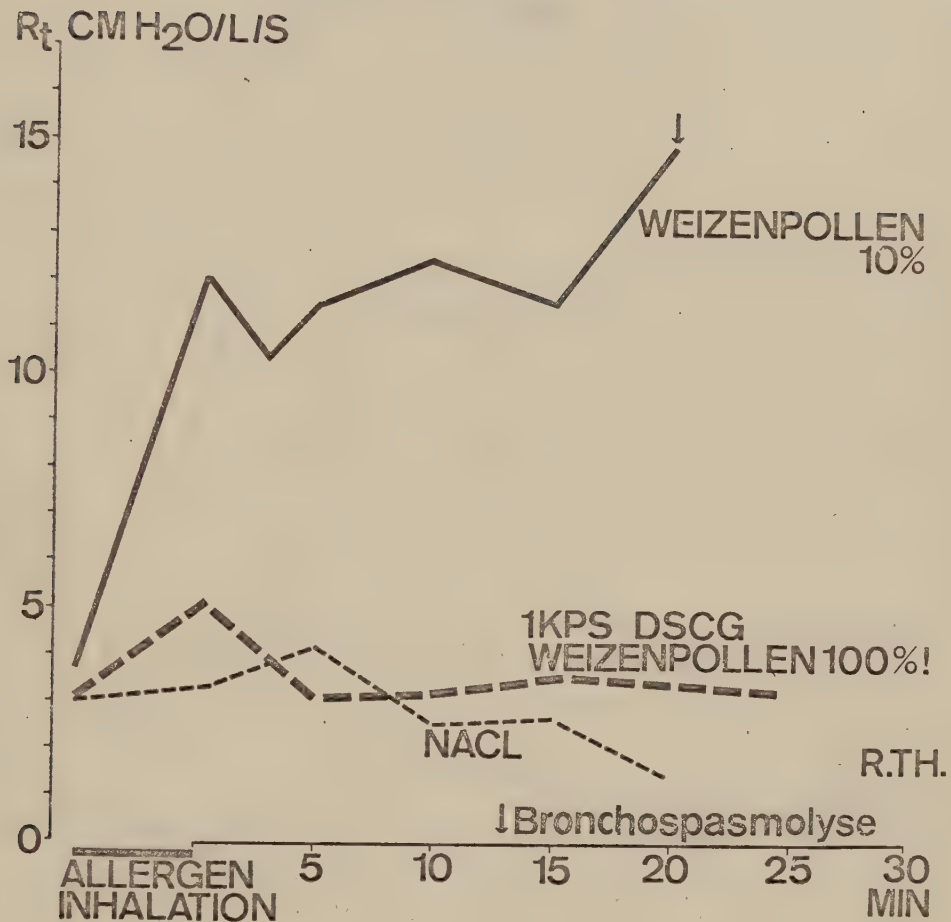


Abbildung 50:

Protektive Wirkung von DSCG auf die Sofortreaktion im inhalativen Provokationstest. Das Allergen in 10 %iger Konzentration führt zu einem deutlichen Anstieg des bronchialen Strömungswiderstandes. Nach 1 Kapsel DSCG und Inhalation des Allergens in höherer Konzentration ist keine Sofortreaktion auszulösen.

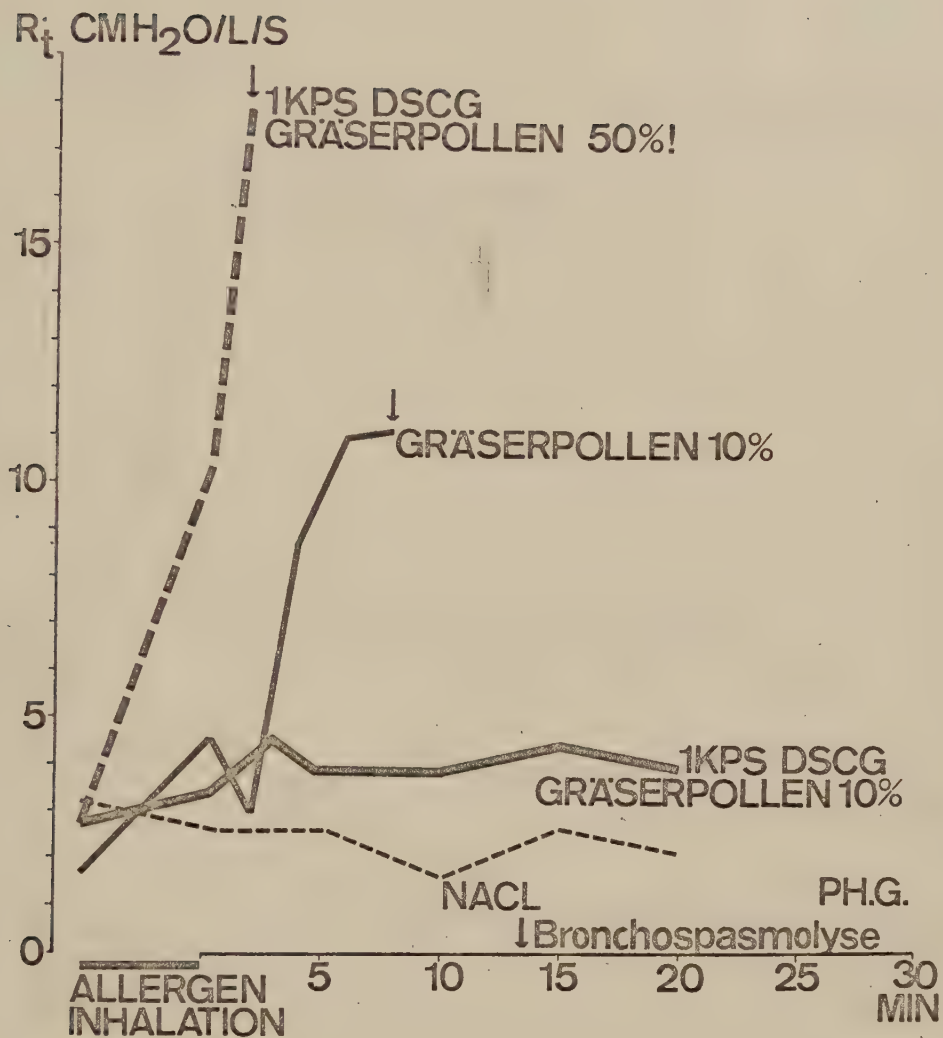


Abbildung 51:

Schutzwirkung von DSCG auf die Sofortreaktion im inhalativen Provokationstest in Abhängigkeit von der Allergen-Konzentration. Ein Anstieg der Resistance nach Inhalation des Allergens in 10 %iger Konzentration läßt sich durch 1 Kapsel DSCG verhindern. Bei Erhöhung der Allergenkonzentration auf 50 % ist eine protektive Wirkung durch 1 Kps. DSCG nicht mehr zu erzielen.

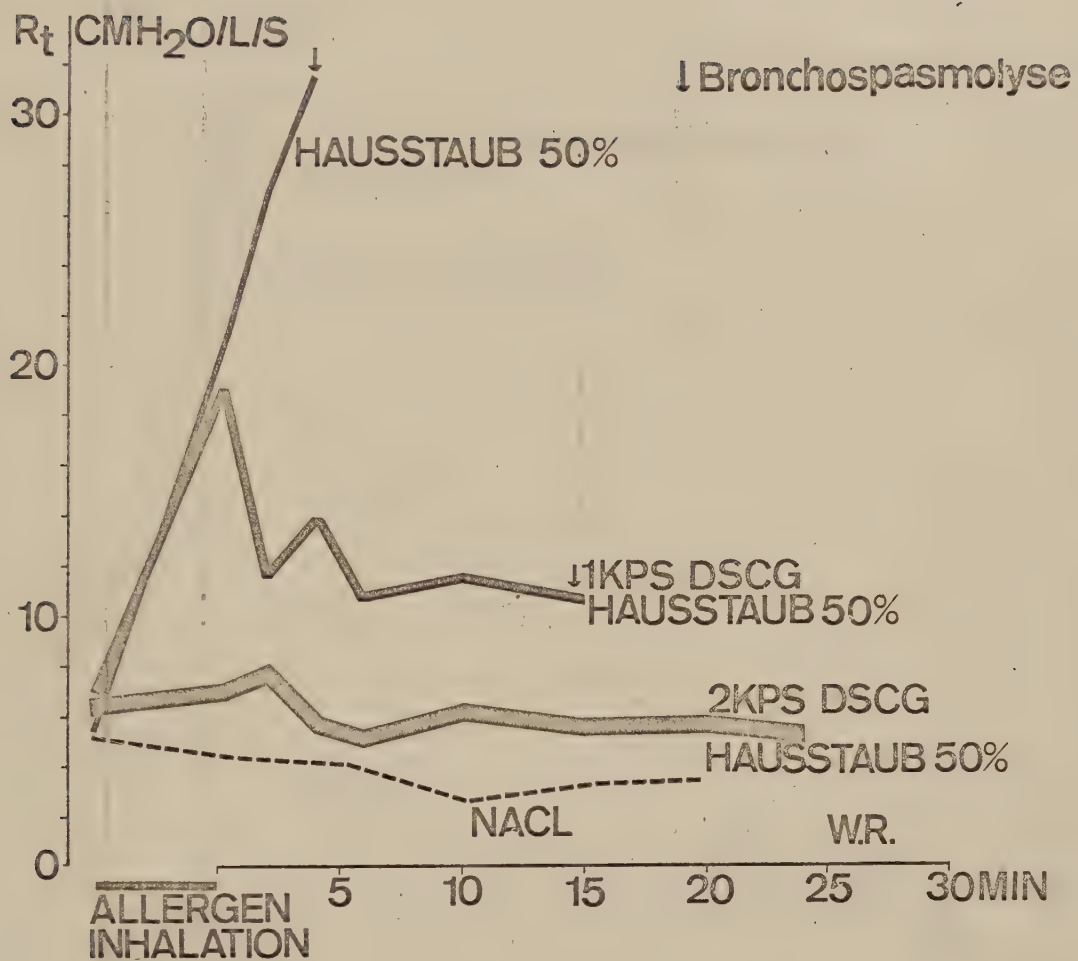


Abbildung 52:

DSCG - dosisabhängige Schutzwirkung auf die Sofortreaktion im inhalativen Provokationstest. Das Allergen in 50 %iger Konzentration löst eine Sofortreaktion aus. Der Anstieg der Resistance wird gemindert oder gar verhindert, wenn 1 bzw. 2 Kapseln DSCG vor Allergenkontakt inhaliert werden.

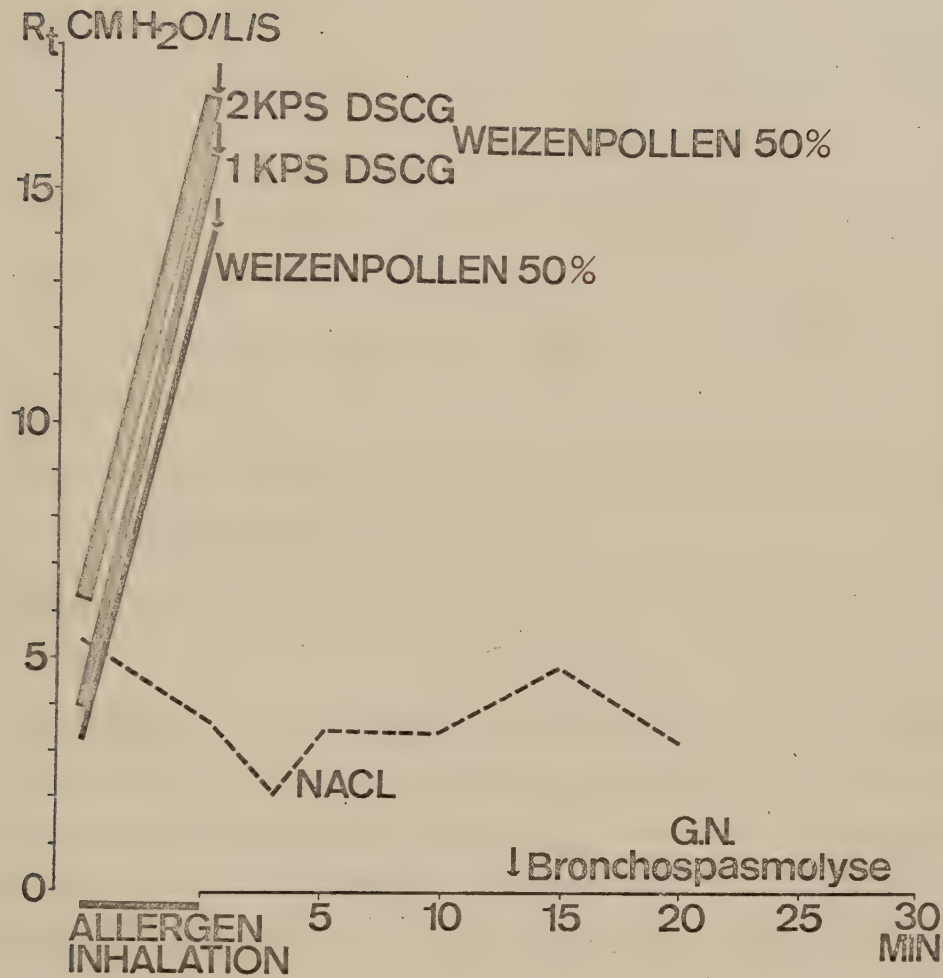


Abbildung 53:

Keine protektive Wirkung durch DSCG auf die Sofortreaktion im inhalativen Provokationstest. Die Sofortreaktion, ausgelöst durch eine 50 %ige Allergenkonzentration, ist auch durch 2 Kapseln DSCG nicht zu vermeiden.

5. Lungenfunktionsuntersuchungen im Zusammenhang

Die Häufigkeit von Befunden, die durch die oben genannten Untersuchungen erhoben wurden

- Lungenfunktion in Ruhe und nach Bronchospasmolyse zum Auffinden einer chronischen Obstruktion
- Lungenfunktion unter körperlicher Belastung zur Identifizierung eines hochlabilen Bronchialsystems
- Lungenfunktion im Tag-Nachtverhalten zum Auffinden starker Änderungen des bronchialen Strömungswiderstandes
- Lungenfunktion bei inhalativer Provokation zum Nachweis eines aktuellen Allergens

soll beispielhaft an einer ausgesuchten Gruppe von Patienten aufgezeigt werden. Es handelte sich um 25 Kinder, die einen positiven Haut-Allergentest aufwiesen. 1 Kind hatte eine chronische Obstruktion, 6 waren durch einen deutlichen Tag-Nachtrhythmus der Lungenfunktion gekennzeichnet, 15 besaßen ein hochlabiles Bronchialsystem und bei 18 war der inhalative Provokationstest positiv (s. Tab. 9).

Tabelle 9:

Von 25 Asthmatikern, die einen positiven Haut-Allergentest aufwiesen, zeigte 1 Kind eine chronische Obstruktion, 15 besaßen ein hochlabiles Bronchialsystem, 6 Kinder fielen durch einen ausgeprägten Tag-Nacht-rhythmus der Lungenfunktion auf und bei 18 Patienten war der inhalative Provokationstest positiv. Die Kombination der einzelnen Faktoren untereinander geht aus der Abbildung hervor. Patient 25 zeigte weder eine chronische Obstruktion, noch einen pathologischen Lauftest, noch ein deutliches Tag-Nachtverhalten, noch eine Allergie nach inhalativer Provokation. Der Patient war über einen Zeitraum von 2 Jahren hyposensibilisiert worden.

	Ruhefunktion Bronchospasmolyse	Lauftest	Tag-Nach-Verhalten	inhalative Provokation
1	////	////	////	////
2		////	////	////
3		////	////	////
4			////	////
5			////	////
6			////	
7				////
8				////
9				////
10				////
11				////
12				////
13		////		////
14		////		////
15		////		////
16		////		////
17		////		////
18		////		////
19		////		////
20		////		
21		////		
22		////		
23		////		
24		////		
25				
	//// chronische Obstruktion	nach Belastung	in 24 Stunden	nach Allergen-inhalation
		//// R_t Anstieg $> 4 \text{ cm H}_2\text{O/l/sec}$		

6. Falldarstellungen

6.1 Beginnendes Asthma bronchiale

K.P. 8 J

Familienanamnese:

Die Großmutter väterlicherseits hatte Asthma

Eigenanamnese:

Während der Säuglingszeit hatte das Kind Milchschorf. In den Monaten Mai - Juli treten Rhinitiden, Conjunctivitiden, vereinzelt auch Husten auf. Ein pfeifendes Atemgeräusch oder Dyspnoe sind nicht beobachtet worden.

Befund:

8 Jahre altes Mädchen. Das Gewicht von 30 kg entspricht einem Alter von 9;6 Jahren, die Länge von 130 cm entspricht 8;2 Jahren. Über der Lunge ist ein reines Atemgeräusch zu auskultieren.

Lungenfunktionsprüfung:

Lungenfunktion am Tag und in der Nacht (s. Abb. 54)

Der bronchiale Strömungswiderstand beträgt in $\text{cm H}_2\text{O/l/sec}$

Uhrzeit	$\text{cm H}_2\text{O/l/sec}$	Uhrzeit	$\text{cm H}_2\text{O/l/sec}$
9.00	6,2	21.00	4,0
12.00	4,2	24.00	5,1
15.00	5,9	3.00	4,5
18.00	6,8	6.00	4,0

Lungenfunktion am Tag und in der Nacht nach Bronchospasmolyse:

(Rt in $\text{cm H}_2\text{O/l/sec}$)

Uhrzeit	$\text{cm H}_2\text{O/l/sec}$	Uhrzeit	$\text{cm H}_2\text{O/l/sec}$
9.00	6,4 (2 H.Salbutamol)	18.30	4,4
9.30	4,0	21.00	4,1
12.00	3,8 (2 H.Salbutamol)	24.00	3,0
12.30	3,3	3.00	3,0
15.00	4,4	6.00	5,0
18.00	4,4 (2 H.Salbutamol)		

Beurteilung:

Geringe tageszeitliche und nächtliche Schwankungen des bronchialen Strömungswiderstandes.

Belastungsfunktion: Laufen von 7 Minuten Dauer (s. Abb. 54)

	Ruhewert	nach Belastung					nach Bronchospasmolyse 30'
		1'	3'	5'	7'	10'	
ohne Medikament	8,1	12,2	10,4	7,5	5,5		3,4 cm H ₂ O/l/sec
nach PLACEBO-Dosieraerosol	4,2	9,9	10,7	9,0	6,1	4,5	2,8 cm H ₂ O/l/sec
nach EUPHYLLIN-SUPP. 7 mg/kg KG	4,3	9,7	9,7	7,6	5,7	4,6	1,6 cm H ₂ O/l/sec
nach 1 Kapsel INTAL	3,2	3,3	4,7	4,4	3,0	3,7	1,8 cm H ₂ O/l/sec

Beurteilung:

Hochlabiles Bronchialsystem, Belastungsasthma. Durch vorherige Gabe von Aminophyllin ist keine Schutzwirkung zu erzielen. Inhalation von 1 Kapsel DSCG verhindert ein Belastungsasthma.

Haut-Allergentest (Pricktest):

Histamin 1 + 999 +++, physiol. Kochsalzlösung negativ. Positive Reaktion auf: Gräserpollen ++++ Ps, Unkräuter ++++ (Wegerich ++++), Blumen +++, Weizenpollen ++++, Roggenpollen ++++, Hausstaub ++++, Milbenhausstaub ++++, Goldhamsterepithelien ++++, Katzenepithelien ++++ Ps (Pseudopodien).

Abgeschwächte oder keine Reaktion auf Bäume ++, Pilze I und II, Federn von Ente, Gans und Huhn, Hundepithelien, Kamelhaar, Epithelien von Kaninchen, Meerschweinchen, Pferd, Rind, Schafwolle, Wellensittich; Ei, Milch; gem. Beifuß, Brennessel, Glaskraut, Löwenzahn, Ragweed.

Beurteilung:

Hautallergie auf Gräser-, Unkräuter-, Weizen-, Blumen-, Wegerich-, Roggenpollen, Hausstaub und Milbenhausstaub, Epithelien von Goldhamster und Katze.

Inhalativer Provokationstest (s. Abb. 54):

		Ruhewert	nach Inhalation					
			sofort	3'	5'	10'	15'	25'
Physiol. Kochsalzlösung		5,5	5,3	4,2	5,6	6,4	6,4	2,5 cm H ₂ O/l/sec
Gräserpollen	50 %ig	5,5	6,8		4,9	4,2	5,2	5,6 cm H ₂ O/l/sec
Weizenpollen	50 %ig	7,8	7,8	7,3	7,8	7,8	7,4	9,2 cm H ₂ O/l/sec
Roggenpollen	50 %ig	7,6	12,4	16,8	← 2 Hübe Salbutamol			
Milbenhausstaub	50 %ig	5,5	6,2	6,3	6,1	6,7	7,5	7,1 cm H ₂ O/l/sec
Wegerich	50 %ig	6,5	6,0	6,9	5,5	5,2	4,7	5,9 cm H ₂ O/l/sec
Roggenpollen 50%ig nach einmaliger Inhalation von 1 Kps. INTAL		6,7	11,5	10,4	← 2 Hübe Salbutamol			
Roggenpollen 50 %ig nach Inhalation 1 Kps. INTAL, nachdem über 14 Tage 4 x 1 Kps. täglich inhaliert worden war		5,2	12,2	← 2 Hübe Salbutamol				

Verhalten der Resistance nach Inhalation von Milbenhausstaub (14.00 Uhr) s. Abb. 55:
(Resistance in cm H₂O/l/sec)

Uhrzeit	cm H ₂ O/l/sec	Uhrzeit	cm H ₂ O/l/sec
15.00	6,3	24.00	8,0
18.00	5,3	3.00	14,7 (2 Hübe Salbutamol, 40 mg Prednisolon)
21.00	6,0	6.00	3,6

Beurteilung:

Sofortreaktion im inhalativen Provokationstest mit Roggenpollen. Die Reaktion kann durch DSCG, auch wenn es zuvor regelmäßig inhaliert worden ist, nicht verhindert werden. Nach Inhalation von Milbenhausstaub tritt eine Spätreaktion ein.

Zusätzliche Befunde:

Röntgen: Herzfernaufnahme p.a. und seitlich mit Breischluck: Peribronchitis
Nasennebenhöhlen p.a.: kein path. Befund
Epipharynx seitlich: keine Einengung des Luftweges durch Adenoide

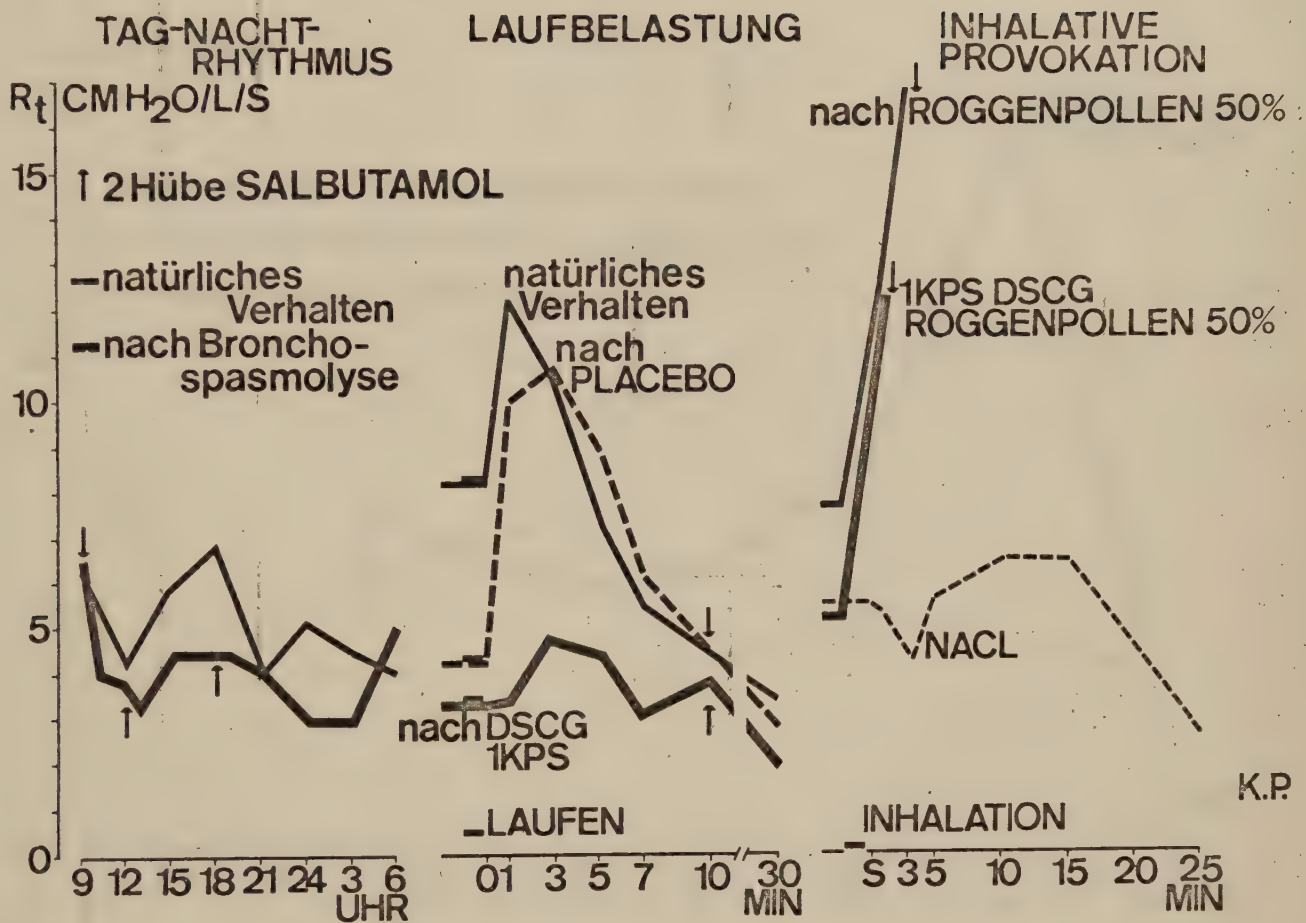


Abbildung 54:

Tag-Nachtrhythmus des bronchialen Strömungswiderstandes, Laufbelastung und inhalative Provokation bei einem Kind mit beginnendem Asthma bronchiale. Der Tag-Nachtrhythmus ist wenig ausgeprägt. Durch DSCG läßt sich zwar das Belastungsasthma, nicht dagegen die Sofortreaktion nach Inhalation von Roggenpollen verhindern.

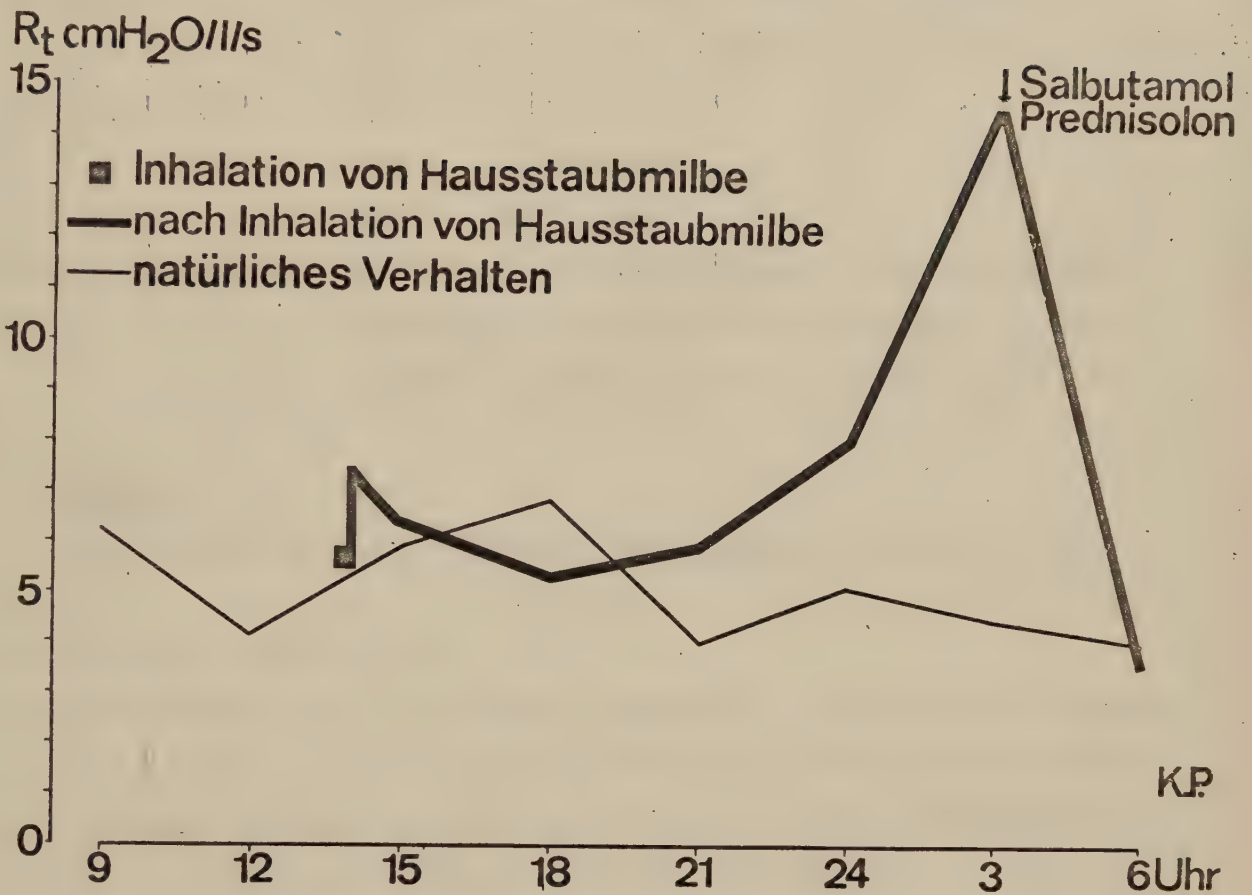


Abbildung 55:

Spätreaktion nach Inhalation von Milbenhausstaub. Dargestellt sind die Werte des bronchialen Strömungswiderstandes am Tage und in der Nacht ohne Medikament sowie nach Inhalation von Milbenhausstaub. 13 Stunden nach Allergenkontakt ist die Resistance auf 14,7 cm H₂O/l/sec angestiegen.

Laboruntersuchungen:

Schweißtest: 18 mval/l Chlor

Ges. Eiweiß: 7,0 g %

Elektrophorese: Albumin 62 %, Globulin 38 %, α_1 Globulin 3 %
 α_2 Globulin 8 %, β Globulin 12 %, γ Globulin 14 %

Immunglobuline: IgM 106 mg%

IgA 84 mg%

IgG 1020 mg%

Virusserologie (KBR): Influenza A, B, Parainfluenza, RS-Virus, Adenovirus,
Mykoplasma pneumoniae, Ornithosegruppe, Q-Fieber,
Echo 9, Coxsackie B₄ 1 : < 5, Coxsackie A₉ 1 : 5

Beurteilung:

Außer der peribronchitischen Zeichnung im Röntgenbild unauffällige Befunde

Psychologische Untersuchung: +)

(Persönlichkeitsfragebögen, sprachfreier Intelligenztest, Exploration zu Ereignissen, die den Beschwerden vorausgehen, Elternfragebögen, Wahrnehmungsversuch)
Freundliches, selbständig wirkendes Mädchen, gut angepaßt, intellektuell überdurchschnittlich begabt, psychisch weitgehend unauffällig.

Zusammenfassende Beurteilung:

Bei dem Mädchen handelt es sich um eine Rhinitis und Conjunctivitis allergica. Zusätzlich erhebt sich der Verdacht auf ein beginnendes Asthma bronchiale, obwohl Atembeschwerden noch nicht beobachtet worden sind. Die Lungenfunktion deckt ein hochlabiles Bronchialsystem auf. Es besteht eine Allergie gegen Roggenpollen und Milbenhausstaub. Nach Inhalation von 1 Kapsel DSCG läßt sich ein Anstieg des bronchialen Strömungswiderstandes nach körperlicher Belastung, nicht dagegen die Sofortreaktion im inhalativen Provokationstest gegen Roggenpollen verhindern.

+) Die psychologischen Untersuchungen wurden von Frau Dipl.-Psych. STERZEL durchgeführt

Therapievorschlag:

Versuch einer Allergenkarenz gegen Milbenhausstaub durch Sanierung des kindlichen Schlafzimmers, Hyposensibilisierung gegen Roggenpollen und Milbenhausstaub. Vor körperlicher Belastungen z.B. Sportunterricht sollte 1 Kapsel DSCG inhaliert werden. Bei bronchospastischen Zuständen ist die Verabfolgung von 2 Hüben Salbutamol angezeigt.

6.2 Leichtes Asthma bronchiale

H.C.

Erste Untersuchung im Alter von 9;5 Jahren

Familienanamnese:

Ein Neffe der Mutter hatte Asthma bronchiale und Ekzem. Der Bruder väterlicherseits litt unter Asthma.

Eigenanamnese:

Im Alter von 4 Jahren trat erstmals Heuschnupfen in den Monaten Juni - Juli auf. Ein Jahr später wurde der Heuschnupfen begleitet von einer spastischen Bronchitis. Seither sind mehrfach Atemnotbeschwerden in den Sommermonaten aufgetreten. Bei Erkältungen werden nur leichte Atembeschwerden angegeben.

Befund:

9;5 Jahre alter Junge. Das Gewicht von 33 kg entspricht einem Alter von 10;6 Jahren, die Körperlänge von 140 cm entspricht einem Alter von 10;1 Jahren. Unauffällige Konfiguration des Thorax, reines Atemgeräusch.

Lungenfunktionsprüfung:

Ruhefunktion: Vitalkapazität 2200 ml, Residualvolumen 490 ml, RV/Totalkapazität 18 %, 1 Sekundenkapazität 1950 ml/s, 1 SK/Vitalkapazität 89 %, Resistance 1,4 cm H₂O/l/sec, thorakales Gasvolumen 1,76 l

Beurteilung:

Altersentsprechende normale Ruhefunktion

Belastungsfunktion (s. Abb. 56):

8 Minuten Dauerlauf

	Ruhewert	max. Wert nach Belastung	nach Broncho- spasmolyse
1 Sekundenkapazität ml/s	1950	1870	2090
Resistance cm H ₂ O/l/sec	1,4	3,6	2,4
thorakales Gasvolumen l	1,76	1,8	1,68

Beurteilung:

Labilitätsindex 11 %, wenig labiles Bronchialsystem

Haut-Allergentest (Pricktest):

Histamin 1+999 +++, physiol. Kochsalzlösung negativ. Positive Reaktion auf Gräserpollen +++, Roggenpollen +++, Weizenpollen +++. Keine Reaktion auf Mischungen von Unkräutern, Bäumen, Pilzen I und II, Blumen, Federmischung, Epithelien von Hund, Kaninchen, Katze, Pferd, Rind, Ziege, Meerschweinchen, Goldhamster, Schafwolle, Kamelhaar, Hausstaub und Milbenhausstaub, Ei, Milch.

Zusätzliche Befunde:

Röntgen:

Herzfernaufnahme p.a. und seitlich mit Breischluck: bis auf geringfügige peribronchitische Veränderungen beiderseits kein pathologischer Befund

Nasennebenhöhlen p.a.: kein Anhalt für Sinusitis

Epipharynx seitlich: keine Einengung des Luftweges

Laboruntersuchungen:

Gesamteiweiß: 6,8 g %

Elektrophorese: Albumin 68 %, Globulin 32 %, α_1 Globulin 4 %, α_2 Globulin 7 %, β Globulin 9 %, γ Globulin 13 %

Immunglobuline: IgM 161 mg%
IgA 175 mg%
IgG 960 mg%

Beurteilung:

Bis auf geringfügige Peribronchitis im Röntgenbild unauffällige Befunde.

Zusammenfassende Beurteilung:

Der Lungenfunktion nach handelt es sich bei dem Jungen um ein leichtes Asthma bronchiale. In Ruhe ist die Lungenfunktion normal. Der Labilitätsindex beträgt 11 % und kennzeichnet ein wenig labiles Bronchialsystem. Atembeschwerden werden hauptsächlich durch die Allergie ausgelöst, evtl. auch durch Infekte.

Therapievorschlag :

Hyposensibilisierung gegen Gräser-, Weizen-, Roggenpollen. Von Mai bis August sollte DSCG, 4 x 1 Kapsel inhaliert werden. Bei einem Infekt empfiehlt sich die Einnahme von Kalium jodatum in Form von Compretten zu 500 mg, gelöst in Flüssigkeit, 3 x 2 tgl.

Kontrolluntersuchung 1;9 Jahre nach der Erstuntersuchung.

Zwischenanamnese: Unter der vorgeschlagenen Behandlung sind seit 1 1/2 Jahren keine Asthmaanfälle mehr aufgetreten.

Befund:

11;2 Jahre alter Junge, das Gewicht von 34,5 kg entspricht einem Alter von 11;0 Jahren, die Körpergröße von 148 cm entspricht 11;8 Jahren. Thorax unauffällig konfiguriert, reines Atemgeräusch.

Lungenfunktionsprüfung:

Ruhefunktion: Vitalkapazität	2750 ml
Residualvolumen	1450 ml
RV/Totalkapazität	34,5 %
1 Sekundenkapazität	2200 ml/s
1 SK/Vitalkapazität	80 %

Beurteilung:

Das Residualvolumen und der Quotient RV/TK sind erhöht, sonst unauffällige spiographische Meßwerte.

Lungenfunktion am Tage und in der Nacht (Resistance in $\text{cm H}_2\text{O/l/sec}$), s. Abb. 56:

Uhrzeit	$\text{cm H}_2\text{O/l/sec}$	Uhrzeit	$\text{cm H}_2\text{O/l/sec}$
9.00	2,9	21.00	2,8
12.00	2,8	24.00	2,7
15.00	2,4	3.00	3,5
18.00	1,9	6.00	3,9

Lungenfunktion am Tage und in der Nacht nach Bronchospasmolyse (Resistance in $\text{cm H}_2\text{O/l/sec}$):

Uhrzeit	$\text{cm H}_2\text{O/l/sec}$	Uhrzeit	$\text{cm H}_2\text{O/l/sec}$
9.00	2,4 (2 Hübe Salbutamol)	18.30	1,5
9.30	2,0	21.00	1,6
12.00	2,5 (2 Hübe Salbutamol)	24.00	2,2
12.30	1,8	3.00	3,3
15.00	2,3	6.00	1,8
18.00	2,8 (2 Hübe Salbutamol)		

Beurteilung:

Geringe Änderungen der Resistance am Tage und in der Nacht ohne Medikament und nach Bronchospasmolyse.

Inhalativer Provokationstest (s. Abb. 56):

	Ruhewert	nach Inhalation							
		sofort	3'	5'	10'	15'	20'	25'	
physiol. Kochsalzlösung	2,0	2,0		2,1	2,2	2,2	1,1		$\text{cm H}_2\text{O/l/sec}$
Gräserpollen 100%ig	1,1	1,8		1,1		1,6			$\text{cm H}_2\text{O/l/sec}$
Roggenpollen 100%ig	2,2	2,7	3,1	5,1	4,9	4,2	4,2	4,7	$\text{cm H}_2\text{O/l/sec}$
Weizenpollen 100%ig	2,5	5,4	7,8	7,1	← 2 Hübe Salbutamol				$\text{cm H}_2\text{O/l/sec}$
Weizenpollen 100%ig nach vorheriger Inha- lation von 1 Kapsel INTAL	2,1	3,4	4,3	4,0	4,3	4,4		5,6	$\text{cm H}_2\text{O/l/sec}$

Beurteilung:

Roggenpollen in 100 %iger Konzentration führte zu einem Anstieg des Resistance um über 100 % (klin. keine Dyspnoe). Nach Inhalation von Weizenpollen (100 %ig) steigt die Resistance auf pathologische Werte an, klinisch treten Hustenanfälle auf.

Die allergische Sofortreaktion des Bronchialsystems wird verringert, wenn zuvor

1 Kapsel DSCG inhaliert wird

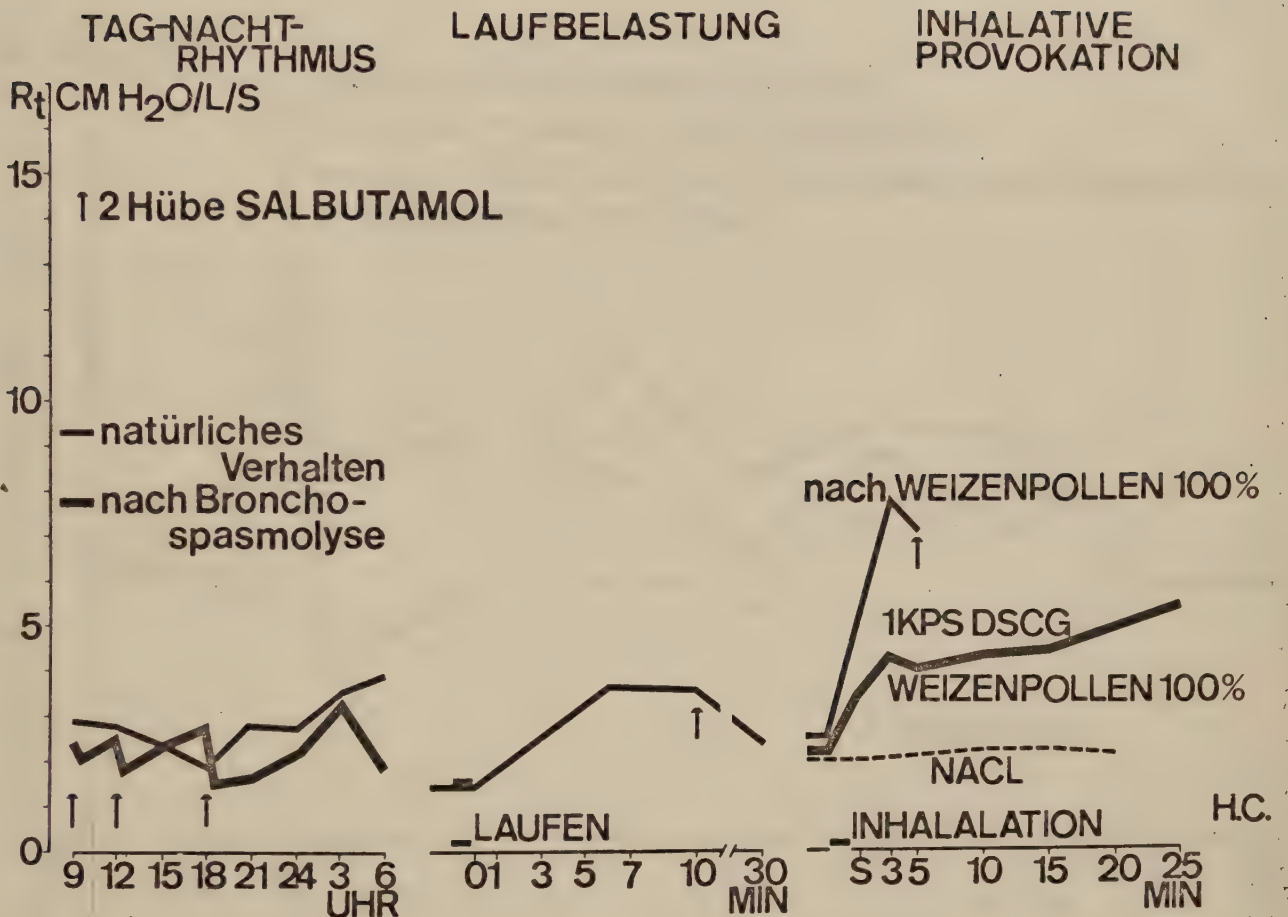


Abbildung 56:

Tag-Nachtrhythmus des bronchialen Strömungswiderstandes, Laufbelastung und inhalative Provokation bei einem Kind mit leichtem Asthma bronchiale. Die Änderungen der Resistance im Verlauf von 24 Stunden sind gering. Ein Belastungsasthma wird nicht ausgelöst. Die Inhalation von Weizenpollen führt zu einem Anstieg der Resistance, der nach vorheriger Applikation von DSCG weniger deutlich ausfällt.

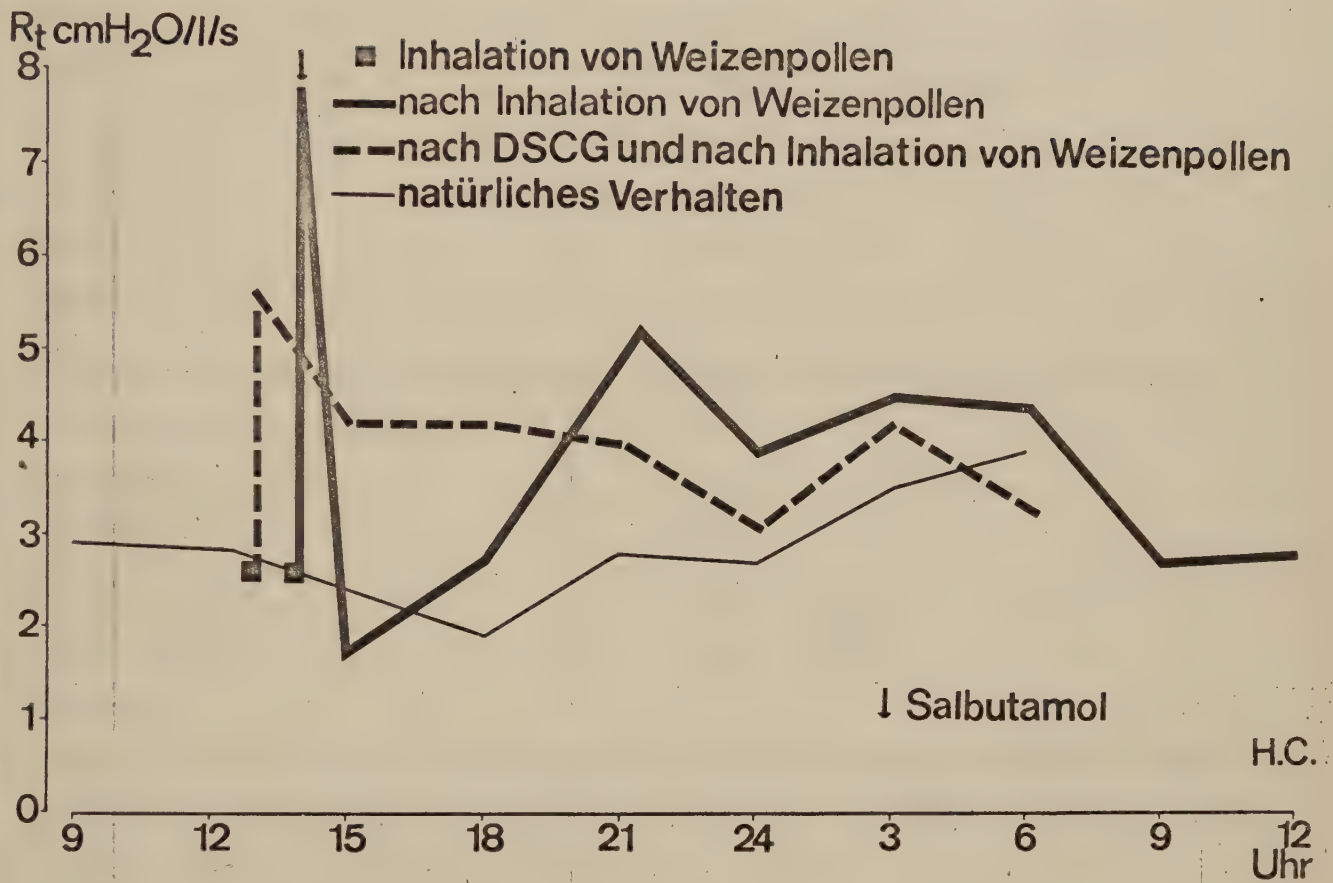


Abbildung 57:

Sofort- und Spätreaktion im inhalativen Provokationstest bei einem Kind mit einem leichten Asthma bronchiale. Nach Inhalation von Weizenpollen tritt eine Sofortreaktion ein, erkennbar an einer Erhöhung der Resistance. Die Reaktion wird durch Bronchospasmolyse unterbrochen. 7 Stunden nach Allergenkontakt ist die Resistance erneut über die Norm angestiegen, ohne daß klinisch Beschwerden auftreten. Inhaliert das Kind DSCG vor der Provokation mit Weizenpollen, so ist der Anstieg der Resistance geringer und ein deutlicher Wiederanstieg der Resistance (Spätreaktion) wird vermißt.

Verhalten der Resistance nach Inhalation von Roggenpollen 100%ig (12.30 Uhr), s. Abb. 57:

Uhrzeit	cm H ₂ O/l/sec	Uhrzeit	cm H ₂ O/l/sec
15.00	2,1	3.00	2,8
18.00	2,7	6.00	3,5
21.00	2,4	9.00	1,3
24.00	2,6	12.00	1,2

Verhalten der Resistance nach Inhalation von Weizenpollen 100 %ig (14.00 Uhr):

Uhrzeit	cm H ₂ O/l/sec	Uhrzeit	cm H ₂ O/l/sec
15.00	1,7	3.00	4,5
18.00	2,7	6.00	4,4
21.00	5,2	9.00	2,7
24.00	3,9	12.00	2,8

Verhalten der Resistance nach Inhalation von Weizenpollen 100 %ig bei Vorgabe 1 Kapsel INTAL (13.00 Uhr)

Uhrzeit	cm H ₂ O/l/sec	Uhrzeit	cm H ₂ O/l/sec
15.00	4,2	24.00	3,1
18.00	4,2	3.00	4,2
21.00	4,0	6.00	3,3

Beurteilung:

7 Stunden nach Inhalation von Weizenpollen steigt die Resistance leicht an, ohne daß klinisch Beschwerden auftreten. Nach Applikation von DSCG vor Allergenkontakt ist keine wesentliche Erhöhung der Resistance zu messen.

Zusätzliche Befunde:

Laboruntersuchungen:

Schweißtest:	16 mval/l Chlor
Ges. Eiweiß:	5,8 g%
Elektrophorese:	Albumin 65 %, Globulin 35 %, α_1 Globulin 3 %, α_2 Globulin 8 %, β Globulin 8 %, γ Globulin 16 %
Immunglobuline:	IgM 117 mg %
	IgA 196 mg %
	IgG 850 mg %

Virusserologie (KBR): Influenza A, B, RS-Virus, Herpes hominis, Mykoplasma pneumoniae, Ornithosegruppe, Q-Fieber, Coxsackie B₄, Echo 9 1: < 5, Adenovirus 1:5, Parainfluenza 1:10

Beurteilung:

Unauffällige Befunde

Zusammenfassende Beurteilung:

Der Befund eines leichten Asthma bronchiale, der bei der Erstuntersuchung gestellt wurde, wird durch die Kontrolluntersuchung bestätigt. Außer einer allergischen Sofortreaktion und einer fraglichen Spätreaktion nach Inhalation von Weizenpollen läßt sich kein sicher pathologischer Befund erheben. Die Lungenfunktion ist in Ruhe weitgehend normal. Es besteht kein ausgeprägter Tag-Nachtrhythmus des bronchialen Strömungswiderstandes. Die Resistance-Werte im Verlauf von 24 Stunden lassen sich durch Bronchospasmolyse nicht wesentlich senken. Die Laboruntersuchungen ergeben keinen Anhalt für eine akute oder chronische Entzündung oder eine kürzlich durchgemachte virale Infektion.

Therapievorschl ag:

Hyposensibilisierung gegen Weizenpollen. Vor einer eventuellen Exposition gegen Weizenpollen kann 1 Kapsel DSCG inhaliert werden.

6.3 Mittelschweres - schweres Asthma bronchiale

F.S. 10;3 J

Familienanamnese:

Die Mutter hatte als Kind Asthma

Eigenanamnese:

Als Säugling bestanden Milchschorf und Neigung zu Ekzem. Seit dem 3. Lebensjahr treten asthmatische Beschwerden in Form von Husten und Dyspnoe auf. Im Sommer sind die Beschwerden am ausgeprägtesten zur Zeit der Gräser- und Blumenblüte. Es besteht ein Heuschnupfen. Im Herbst und Frühjahr sind asthmatische Beschwerden besonders in Verbindung mit Infekten vorhanden. Die Atembeschwerden werden auch durch körperliche Belastung, Aufregung sowie Wetteränderung hervorgerufen. Die Atmung ist nachts stärker als am Tage behindert. Im Alter von 6 Jahren wurde eine Allergie gegen Hausstaub, Gräser- und Baumpollen festgestellt und eine Hyposensibilisierung eingeleitet. 1974 ergab der Hautallergentest positive Reaktionen gegen Gräser-, Roggen-, Baum-, Blumenpollen; Epithelien von Katze, Kaninchen, Hund; Heu-, Stroh-, Hausstaub sowie gegen Ei. Kuraufenthalte 1971 und 1974 im Gebirge konnten das Asthma nicht bessern. Einmal trat ein Status asthmaticus auf.

Befunde:

10;3 Jahre altes Mädchen, die Körpergröße von 144 cm entspricht einem Alter von 11;0 Jahren, das Gewicht von 40,4 kg entspricht 12;1 Jahren. Thorax faßförmig konfiguriert, über der Lunge sind vereinzelt giemende Geräusche zu hören.

Lungenfunktionsprüfung:

Ruhefunktion:			<u>Kontrolle</u>
Funktionelles Residualvolumen	ml	990	1320
Expiratorisches Reservevolumen	ml	300	950
Residualvolumen	ml	690	370
Vitalkapazität	ml	2430	3120
1 Sekundenkapazität	ml/s	850	2300
1 SK/VK	%	46	84
RV/TK	%	23	12
Resistance	cm H ₂ O/l/sec	11,1	2,9
Thorakales Gasvolumen	l	3,06	2,29

Beurteilung:

Obstruktive Ventilationsstörung, Funktionelles Residualvolumen wahrscheinlich infolge Verteilungsstörung erniedrigt (Heliummischmethode), thorakales Gasvolumen erhöht. Bei Kontrolle weitgehend Normalbefund.

Belastungsfunktion:

Laufen von 4 - 5 Minuten Dauer (s. Abb. 58):

		Ruhewert	maximaler Wert nach Belastung	nach Broncho- spasmolyse
ohne Medikament	Rt	2,9	9,7 abgebrochen	3,2 cm H ₂ O/l/sec
	TGV	2,29	3,12	2,04 l
SULTANOL (2 Hübe)	Rt	3,7	4,1	4,1 cm H ₂ O/l/sec
	TGV	2,16	2,53	2,11 l
INTAL (1 Kps.)	Rt	7,2	19,7 abgebrochen	4,4 cm H ₂ O/l/sec
	TGV	2,48	2,78	1,9 l

Beurteilung:

Durch körperliche Belastung wird eine obstruktive Ventilationsstörung hervorgerufen, die sich nach Bronchospasmolyse normalisieren läßt. Inhalation von Salbutamol vor der Behandlung schützt im Gegensatz zu DSCG vor der Obstruktion.

Haut-Allergentest (Pricktest):

Histamin 1 + 999 +++, physiol. Kochsalzlösung negativ. Positive Reaktion auf Gräser- +++, Umkräuter- +++, Baum- +++, Blumen- +++, Roggenpollen +++; Epithelien von Hund +++, Kaninchen +++, Meerschweinchen +++, Rind +++. Die Untergruppen- testung ergab: gem. Beifuß +++, Löwenzahn +++, Glaskraut +++, Rogweed +++, Birke +++, Erle +++, Haselnuß +++, Goldrute +++, Chrysantheme +++, Dahlie +++, Magerite +++, Aster +++.

Abgeschwächte oder keine Reaktion auf Pilze I und II, Weizenpollen; Federn von Ente, Gans und Huhn ++; Epithelien von Goldhamster, Katze, Pferd ++, Ziege, Kamelhaar, Schafwolle; Hausstaub ++, Milbenhausstaub; Milch, Ei; Brennessel, Wegerich.

Beurteilung:

Haut-Allergie auf Gräser-, Umkräuter-, Baum-, Blumen-, Roggenpollen sowie Tier- epithelien.

Inhalativer Provokationstest:

		Ruhewert Rt (cm H ₂ O/l/sec)	maximaler Wert nach Inhalation
physiol. Kochsalzlösung		3,5	4,5
gem. Beifuß	1 %ig	3,2	8,4 abgebrochen
Gräserpollen	10 %ig	4,6	28,4 abgebrochen
Roggenpollen	10 %ig	6,5	26,5 abgebrochen
Löwenzahn	50 %ig	2,2	6,5 (klinisch Giemen)
Goldrute	50 %ig	6,4	12,8 abgebrochen
Magerite	50 %ig	6,1	9,4 abgebrochen
Erle	50 %ig	4,8	7,2 (klinisch Giemen)
Haselnuß	50 %ig	2,8	6,8 abgebrochen (2 Hübe Salbutamol)

		Ruhewert Rt (cm H ₂ O/l/sec)	maximaler Wert nach Inhalation	
Glaskraut	50%ig	4,7	6,3	
Ragweed	50%ig	4,5	5,5	
Birke	50%ig	5,7	5,8	
Aster	50%ig	4,6	6,3	
Gräserpollen 10%ig, nach vorheriger Inhalation von 1 Kps. INTAL		4,8	10,0	
Gräserpollen 50%ig, nach vorheriger Inhalation von 1 Kps. INTAL		4,8	21,7	abgebrochen

Beurteilung:

Bronchiale allergische Sofortreaktion auf Gräserpollen, Roggenpollen, Pollen von Unkräutern (Beifuß, Löwenzahn), Pollen von Blumen (Goldrute, Magerite), Baumpollen (Erle, Haselnuß). Nach Inhalation von 1 Kps. INTAL wird eine unvollständige Schutzwirkung vor Gräserpollen erzielt (s. Abb. 58).

Tag-Nachtverhalten (s. Abb. 59):

Mit Hilfe eines Peak-flow-Meters wurden folgende Werte in l/min registriert:

Uhrzeit	l/min	Uhrzeit	l/min	Uhrzeit	l/min
10.00	115	18.00	285	2.30	210
12.00	265	20.00	295	5.00	170
14.00	225	23.00	135	8.00	215
16.00	275	2.00	85 (2 H. Salbutamol)	10.00	145
8.00	260	20.00	120	2.30	175
10.00	160	20.30	85 (2 H. Salbutamol)	5.00	230
14.00	125	21.00	220	8.00	195
15.30	85 (2 H. Salbutamol)	23.00	145		
18.00	180	2.00	105 (2 H. Salbutamol)		

Beurteilung:

Starke Schwankungen der Lungenfunktion im Tagesverlauf. Am Tage sowie in der Nacht werden zu unterschiedlichen Zeiten niedrige PEF-Werte registriert. Nach Bronchospasmyse durch 2 Hübe Salbutamol steigen die PEF-Werte deutlich an.

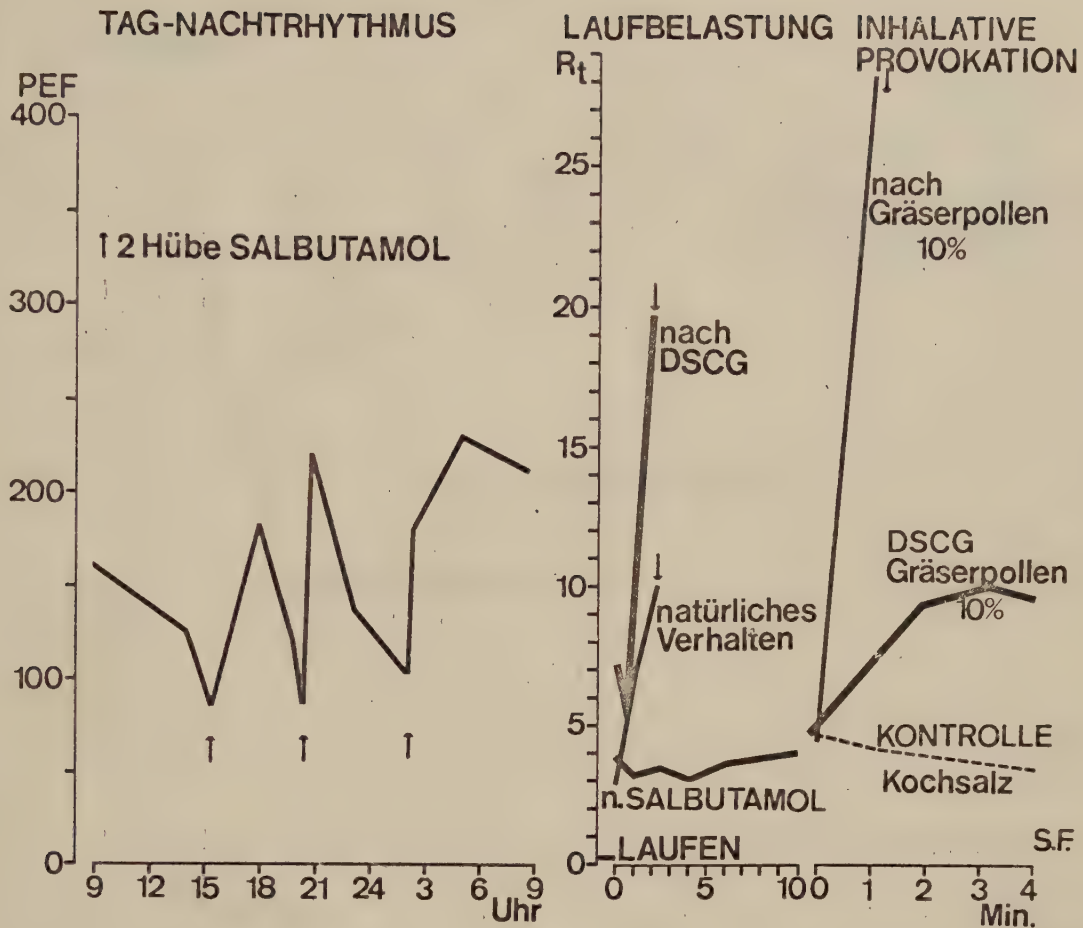


Abbildung 58:

Tag-Nachtrhythmus des bronchialen Strömungswiderstandes, Laufbelastung und inhalative Provokation bei einem Kind mit mittelschwerem - schwerem Asthma bronchiale. Trotz Bronchospasmolyse sinken die PEF-Werte am Tage und in der Nacht spontan ab. Durch DSCG wird ein Anstieg der Resistance nach dem Laufen nicht, die Sofortreaktion im inhalativen Provokationstest gegen Gräserpollen nur teilweise verhindert. Nach Inhalation von Salbutamol tritt kein Belastungsasthma auf.

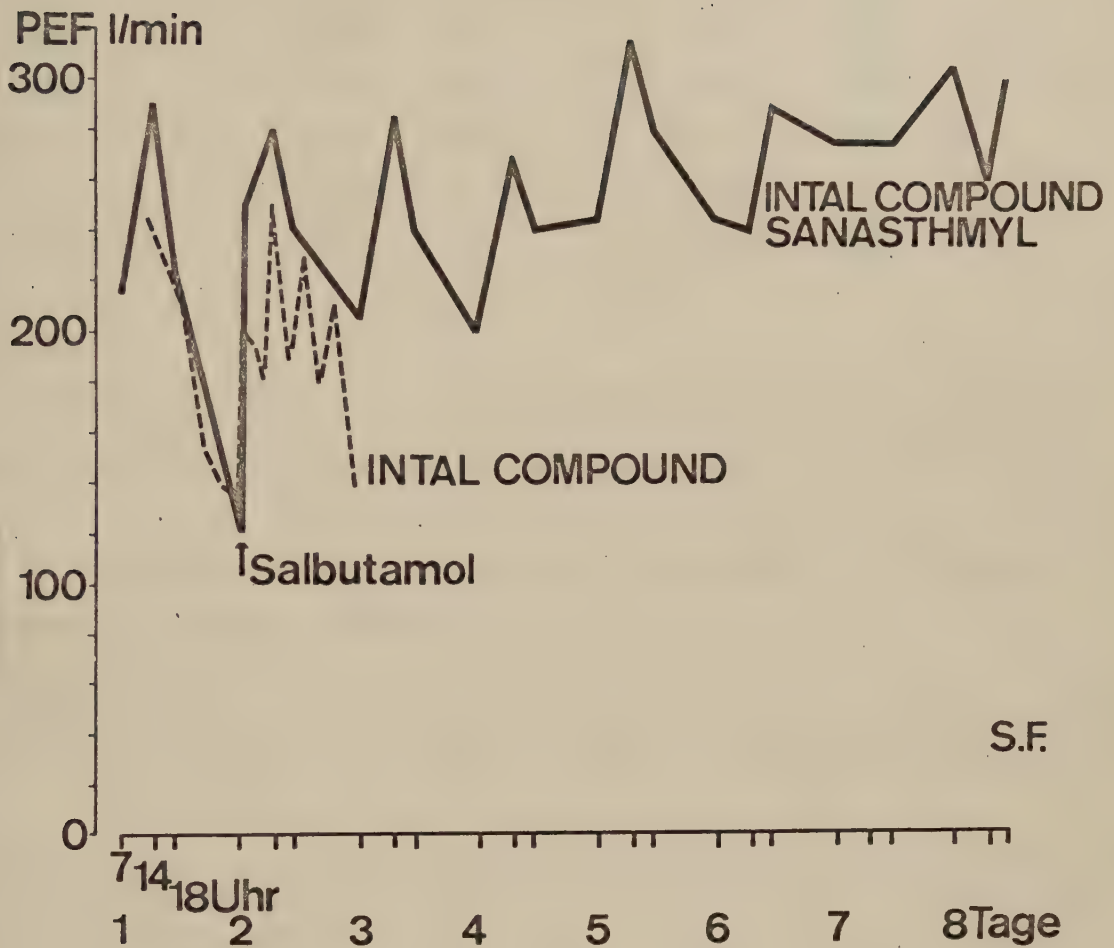


Abbildung 59:

Peak-flow-meter-Werte am Tage und in der Nacht nach DSCG plus Isoprenalin bzw. DSCG plus Isoprenalin und Beclometasondipropionat bei einem Kind mit mittelschwerem - schwerem Asthma bronchiale. Unter der Medikation von DSCG plus Isoprenalin (INTAL COMPOUND) werden am Tage ausreichend hohe Meßwerte erzielt. In der Nacht sinken die PEF-Werte ab, und sie erreichen den Tiefpunkt in den frühen Morgenstunden. Nach zusätzlicher Inhalation von Beclometasondipropionat (SANASTHMYL) ändern sich die PEF-Werte weniger stark; gleichzeitig werden hohe PEF-Werte erreicht.

Tag-Nachtverhalten nach 4 x 1 Kapsel INTAL COMPOUND, s. Abb. 59:

Peak-flow-meter-Werte in l/min:

Uhrzeit	l/min	Uhrzeit	l/min	Uhrzeit	l/min
13.00	245	6.00	135	18.00	190
19.00	215	8.00	200	21.00	230
21.00	205	10.00	195	24.00	180
24.00	155	12.00	180	3.00	210
3.00	140	14.00	250	6.00	140

Beurteilung:

Nach DSCG plus Isoprenalin lassen sich die tageszeitlichen Änderungen der Peak-flow-meter-Werte weitgehend verhindern, nachts sinken dagegen die PEF-Werte ab.

Verhalten am Tage und in der Nacht nach INTAL COMPOUND (4 x 1 Kps) und SANASTHMYL (3 x 2 Hübe, s. Abb. 59):

Zeitraum: 19. bis 26. 5. 1975 Datum:		19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.
<u>Nacht</u>									
gut geschlafen	0	1	1	0	0	0	0	0	1
gut geschlafen, leichtes Ziehen	1								
2-3 x wegen Luftnot aufgewacht	2								
schlecht geschlafen, oft aufgewacht.....	3								
<u>Atemnot, Spastik</u>									
keine.....	0	0	0	0	0	0	0	0	0
wenig	1								
mittelmäßig	2								
stark	3								
<u>Körperliche Aktivität</u>									
normal	0	0	0	0	0	0	0	0	0
kann kurze Wege rennen	1								
kann nur gehen	2								
muß im Hause bleiben	3								
<u>Husten</u>									
keiner	0	0	0	0	0	0	0	0	0
selten	1								
häufig	2								

Datum:		19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26
<u>Auswurf</u>									
kein	0	0	0	0	0	0	0	0	0
bis ca. 3 Teel.	1								
mehr als 3 Teel.	2								
<u>Flowmeterwert</u> (l/min)	7.00 Uhr	215	120	205	200	245	245	275	305
	7.30 "		250						
	14.00 Uhr	290	280	285	270	315	240	275	260
	18.00 Uhr	225	240	240	240	280	290	275	300
<u>Medikamente</u>									
INTAL COMPOUND (1 Kps.)		////	////	////	////	////	////	////	////
SULTANOL (2 Hübe)		/	/						
SANASTHMYL (2 Hübe)		///	///	///	///	///	///	///	///
<u>Sonstiges</u>									
S = Schwimmbad			S	Blumensammlung in der Schule					

Beurteilung:

Mit DSCG plus Isoprenalin (4 x 1 Kps.) sowie 3 x 2 Hüben Beclometasondipropionat ist das Kind gut eingestellt. Die Peak-flow-meter-Werte sind ausreichend hoch. Die Nachtruhe wird nur vereinzelt durch eine ziehende Atmung gestört. Die körperliche Aktivität ist nicht behindert. Husten und Auswurf sind nicht aufgetreten.

Zusätzliche Befunde:

Röntgen:

Herzfernaufnahme p.a. und seitlich mit Breischluck: faßförmige Thoraxkonfiguration.

Nasennebenhöhlen p.a.: kein Anhalt für eine Sinusitis

Epipharynx seitlich: Adenoide, die den Luftweg nicht einengen.

Laboruntersuchungen:

Schweißtest: 11 mva/l Chlor

Gesamteiweiß: 7,3 g %

Elektrophorese: Albumin 62 %, Globulin 38 %, α_1 Globulin 4 %, α_2 Globulin 9 %, β Globulin 10 %, γ Globulin 15 %

Immunglobuline: IgG 895 mg %

IgA 153 mg %

IgM 162 mg %

Virusserologie (KBR): Influenza A 1:640, Influenza B 1:20, Adenovirus 1:10, Parainfluenza 1:5, RS-Virus, Herpes hominis, Mykoplasma pneumoniae, Ornithosegruppe, Q-Fieber, Coxsackie A₉ und B₄, Echo 9 1: < 5.

Beurteilung:

Bis auf leichte Adenoide und Verdacht auf kürzliche Infektion mit Influenza A unauffällige Befunde.

Cardiologische Untersuchung:

Keine praecordiale Aktivität tastbar. Auskultatorisch ist der 2. Herzton unauffällig, insbesondere seine 2. Komponente. Kein Geräusch, kein Anhalt für Pulmonalinsuffizienz. Nach dem Röntgenbefund in der p.a. Aufnahme ist das Herz unauffällig konfiguriert und im Seitenbild erscheint der Retrosternalraum frei. Im EKG findet sich ein altersgemäßer QRS-Frontalvektor, in den Brustwandableitungen bestehen keine Anzeichen für eine Hypertrophie.

Beurteilung:

Kein Anhalt für Rechtsherzbelastung

Psychologische Untersuchung (Persönlichkeitsfragebögen, sprachfreier Intelligenztest, Exploration zu den Ereignissen, die dem Asthma vorausgehen, Elternfragebögen, Wahrnehmungsversuch):

Ruhiges, zurückhaltendes, altersentsprechend wirkendes Mädchen. Intellektuell leicht überdurchschnittlich begabt. Sie kann über diese Begabung nicht gleichmäßig gut

verfügen - es bestehen Aufmerksamkeitsschwankungen und geringe Belastbarkeit bei Konzentrationsanforderungen. Es finden sich Hinweise auf erhöhte Selbstunsicherheit, Irritierbarkeit. Das Kind zeigt ein großes Bedürfnis nach Kontakt und Zuwendung.

Zusammenfassende Beurteilung:

Der Lungenfunktion nach handelt es sich um ein mittelschweres - schweres Asthma bronchiale. In Ruhe ist die Lungenfunktion zeitweilig eingeschränkt, es kann aber der altersentsprechende Sollwert erreicht werden. Der Bronchialbaum ist hochlabil. Im Tagesverlauf und nachts lassen sich starke Änderungen der Peak-flow-meter-Werte registrieren. Der inhalative Provokationstest ist positiv gegen zahlreiche Allergene. Außer der Übergewichtigkeit sind als pathologische Befunde leichte Adenoide, Faßthorax, erhöhter Titer der KBR gegen Influenzavirus A, psychologische Auffälligkeiten sowie eine allergische Rhinitis zu nennen.

Therapievorschlagn:

Eine Behandlung mit DSCG allein ist unzureichend - im Belastungstest ist keine, nach inhalativer Provokation nur eine unzureichende Schutzwirkung zu erzielen. DSCG plus Isoprenalin vermögen die tageszeitlichen Schwankungen der PEF-Werte weitgehend auszugleichen, nachts sinken jedoch die Peak-flow-meter-Werte ab. Erst nach zusätzlicher Inhalation von Beclometasondipropionat ist die Nachtruhe weitgehend ungestört. Die körperliche Aktivität ist nicht behindert. Das Kind sollte über die Sommermonate die o.g. Behandlung beibehalten. Im Winter kann versucht werden, nur mit DSCG plus Isoprenalin oder DSCG mit Beclometasondipropionat auszukommen, da der starke Reiz der Allergie entfällt. Gleichzeitig ist eine Hyposensibilisierung gegen Gräser-, Roggenpollen und gem. Beifuß durchzuführen. Ein autogenes Training oder Entspannungstraining in kleinen Gruppen wird empfohlen.

E DISKUSSION

Das Asthmasyndrom gehört zu den häufigen chronischen Erkrankungen im Kindesalter. Es ist damit zu rechnen, daß 0,7 - 4,9 % aller Kinder an Asthma bronchiale erkranken. Skandinavische Untersucher veröffentlichten 1954 einen Anteil von 0,7 % (59), 1955 0,7 % (29) und 0,8 % (72). Nach einer Erhebung aus dem Jahr 1957/58 (44) waren von 52 Millionen amerikanischen Kindern im Alter bis zu 14 Jahren 1 Million an Asthma erkrankt. Dies entspricht einer Rate von 1,9 %. Bei Birminghamer Schulkindern betrug 1961 die Asthmahäufigkeit 1,8 % (88), sie erhöhte sich 1971 auf 2,3 % (89). Der Anteil der kindlichen Asthmatiker auf der Insel Wright wurde 1967 mit 2,3 % angeführt (40). In Melbourne (Australien) wurde 1969 eine Rate von 3,7 % veröffentlicht (112). Der hohe Anteil an Asthmatikern von 4,8 % bestand 1973 in Aberdeen bei englischen Schulkindern (68) und 1962 in Tecumseh, Michigan, bei amerikanischen Kindern (16). In Munster, Indiana, hatten 4,9 % der Kinder ein Asthma (5).

Das Asthma bronchiale tritt in einem hohen Prozentsatz bereits im Kindesalter auf. Nach den Ergebnissen von HÖCHLI, GUTMANN und FINDEISEN (32), die insgesamt 3732 Asthmatiker umfassen, haben etwa 38 % der Männer und 31 % der Frauen ihr Asthma bereits in den ersten 10 Lebensjahren erworben.

Die sozial-medizinische Bedeutung des Asthmasyndroms wird nicht so sehr im Kindesalter als vielmehr bei den Erwachsenen sichtbar. In einer amerikanischen Übersicht wurde der Schulverlust von Kindern mit Asthmasyndrom mit 7,5 Millionen Tagen geschätzt (7). Von 10.000 jungen amerikanischen Männern mußten 526 wegen Asthma bronchiale vom Wehrdienst zurückgestellt werden (7, 51). Den Unterlagen der Allgemeinen Ortskrankenkasse sind folgende Angaben entnommen (83): Jährlich wurden 30 - 40 Millionen Arbeitsunfähigkeitstage registriert. 11.000 - 15.000 Männer mußten vorzeitig berufs- bzw. erwerbsunfähig geschrieben werden. Die Berufsunfähigkeit setzte durchschnittlich 8 - 10 Jahre, 1972 sogar fast 16 Jahre vor Erreichen der Altersgrenze ein. 1971 kosteten Heilverfahren über 300 Millionen Mark. Zahlungen

für Krankenhausbehandlung, Renten, Produktionsausfall wurden mit 4 - 6 Milliarden Mark festgesetzt.

In einer Übersicht von 430 Todesfällen durch Asthma bronchiale machte der Anteil der Kinder bis zu einem Alter von 9 Jahren 8 % aus. Unter 68 weiteren Todesfällen betrug der Anteil der Kinder bis zu 9 Jahren 4 % (19). MENDER berichtete über 9 Todesfälle bei Kindern, und aus eigener Beobachtung ist der Tod von 2 Kindern zu beklagen.

Die Heilungsaussichten des im Kindesalter erworbenen Asthmasyndroms sind bei nicht optimaler Diagnosestellung und Therapie besonders ungünstig. Von HARNACK und PANTEN fanden, daß nur ein Drittel der kindlichen Asthmatiker als Erwachsene erscheinungsfrei waren, ein Drittel hatte auch im Erwachsenenalter noch Beschwerden, und ein Drittel litt so, daß eine Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit bestand und eine Frühinvalidität drohte. Eine Heilungsquote von nur etwa 30 % wurde auch von anderen Autoren gefunden (12, 80, 108). Trotz allergologischer Behandlung war das Spätergebnis in einer Gruppe von 442 Kindern aus Kopenhagen nicht wesentlich günstiger. Nach der Pubertät waren nur 37 % der Kinder für 1 Jahr und länger symptomfrei (81). Die Prognose ist scheinbar besser, wenn man von einem Asthma-Kollektiv jüngeren Alters ausgeht, da in den ersten Lebensjahren flüchtige Asthma-Syndrome häufiger als bei Schulkindern sind. So gaben MAI und BRAUNSTEINER eine Heilungsquote von 52 % bei 16 Jahre alten Kindern an, wenn das Asthma innerhalb der ersten vier Lebensjahre aufgetreten war. Von RACKEMANN und EDWARDS Kindern waren 3/4 der Patienten bis zum 20. Lebensjahr frei von asthmatischen Beschwerden.

Die Schwierigkeit in der Behandlung des Asthmasyndroms besteht darin, daß es sich um ein polyaetiologisches und pathogenetisch mehrschichtiges Geschehen handelt. Vorbedingung für eine erfolgreiche Therapie ist daher eine sorgfältige Diagnostik des Einzelalles. Neben der vollständigen Erfassung aller aetiologischen Faktoren wie Allergie, Infektion, psychische Belastungen u.a. gilt es, die wesentlichen pathophysiologischen Mechanismen aufzudecken. Der Lungenfunktionsuntersuchung kommt hierbei eine wichtige Rolle zu. Sie ermöglicht in hohem Maße eine Differenzierung der aetiologischen und pathogenetischen Faktoren und damit eine zielgerichtete Therapie mit unterschied-

lichem Angriffspunkt im Einzelfall. Hierdurch sind bessere Heilungsaussichten gegeben. Die Lungenfunktionsuntersuchung gestattet zudem, den Therapieerfolg zu objektivieren. Dies ist bei der großen Zahl von Asthamitteln unbedingt erforderlich. So weist z.B. die Rote Liste von 1974 allein 168 Bronchospasmolytika und Antiasthmatica auf. Nicht eingeschlossen sind 146 Antitussiva, 326 Expektorantien, ferner Kortikosteroide sowie Antibiotika.

Die Lungenfunktionsuntersuchung ermöglicht außerdem eine Frühdiagnose des Asthmasyndroms. Bei der Mehrzahl der Patienten entwickelt sich das Asthmasyndrom schleichend über Jahre. Symptome wie Husten und kurzdauerndes pfeifendes Atemgeräusch werden von Patienten und Arzt gleichermaßen nicht als asthmatisches Geschehen gedeutet und deshalb auch nicht konsequent behandelt. Bis zur Diagnosestellung hat sich daher bei den meisten Patienten das Vollbild des Asthmasyndroms entwickelt, ein Umstand, der die Behandlung sehr erschwert.

Die vorliegenden Lungenfunktionsuntersuchungen wurden an Kindern mit Asthmasyndrom im Alter von 5 - 15 Jahren vorgenommen. Die Begrenzung des Alters auf ca. 5 Jahre wird notwendig, da erst ab dieser Altersstufe wegen der erforderlichen Mitarbeit der Kinder während der Lungenfunktionsprüfung zuverlässige Meßergebnisse gewonnen werden.

Im symptomfreien Stadium lassen sich pathologische spiographische Meßwerte erheben. Die relative und absolute 1 Sekundenkapazität war in 42 % bzw. 32 % erniedrigt. Das Verhältnis Residualvolumen / Totalkapazität war bei 28 % erhöht. 25 % wiesen ein zu hohes Residualvolumen und 12 % eine funktionelle Residualkapazität über der Norm auf. In nur 10 % konnte eine eingeschränkte Vitalkapazität registriert werden. Die Totalkapazität war bei 10 % erhöht, in 8 % lag sie unter dem Altersbereich (s. Abb. 1 - 7). Im Beobachtungsgut von ENGSTRÖM waren funktionelles Residualvolumen und Residualvolumen bei gut der Hälfte der kindlichen Asthmatiker erhöht, die absolute 1 Sekundenkapazität war bei über einem Drittel der 21 kindlichen Asthmatiker erniedrigt.

und die Vitalkapazität war normal. KJELLMAN fand häufiger erhöhte Werte für das Funktionelle Residualvolumen und den FRC/Totalkapazität Quotienten als Einschränkungen der relativen 1 Sekundenkapazität.

Die Spirographie ist ein einfaches Meßverfahren, das 1846 durch HUTCHINSON erstmals eingesetzt wurde. Sie erfordert eine intensive Mitarbeit des Patienten. Diesem Unsicherheitsfaktor während der Ausführung der Tests gilt die Kritik. Die Mitarbeit der Kinder kann jedoch recht gut abgeschätzt werden durch sorgfältige Beobachtung des Probanden während der Lungenfunktionsprüfung. Aus dem Verlauf der Atemstoßkurven ist gleichfalls eine Kontrolle möglich - so deutet z.B. ein spitzwinkliger Verlauf der Kurve bei der Messung der Vitalkapazität auf ungenügende Mitarbeit hin, während ein bogenförmiger Verlauf z.T. mit Zähnelung am Ende der In- und Expiration von maximaler Mitarbeit zeugt. Ein ungenügend ausgeführter Atemstoßtest läßt sich verbessern, wenn der Zweibegehaahn des Spirographen auf Raumluft umgeschaltet wird und man das Kind zunächst gegen die eigene Hand und danach gegen ein Blatt Papier blasen läßt. Das Kind lernt so die Stärke seines Atemstoßes kennen. Wird während der nachfolgenden forcierten Expirationen der Zweibegehaahn unbemerkt in das spiographische System geschaltet, so läßt sich der Atemstoßtest bestmöglich gestalten. Der wesentliche Faktor für das Gelingen der spiographischen Untersuchung scheint das Engagement des Untersuchers zu sein. Dieser muß zusammen mit dem Kinde die Atemteste durchführen und es ausdrucksstark zu gleich großer Leistung anspornen. Er sollte jedoch versuchen, mit möglichst wenig Atemmanövern bei der Messung von Vital- und 1 Sekundenkapazität ein optimales Meßergebnis zu erreichen. Forcierte Atemmanöver können bei einem Teil der Patienten eine kurzdauernde Obstruktion auslösen (61, 91, 111). Bei wiederholter Messung der Vital- oder 1 Sekundenkapazität fällt dann der zweite Wert niedriger aus.

Da die Sollwerte der Spirographie neben der Mitarbeit des Patienten von den verwendeten Spirographen, der Körperhaltung des Patienten während des Meßvorganges und der Population abhängig sind, wurden gesunde Düsseldorfer Schulkinder untersucht (109). 91 Jungen und 96 Mädchen wurden aus dieser Studie ausgewählt. Körperlänge und Gewicht waren altersentsprechend, d.h. die Körperlänge schwankte nur innerhalb ± 1 Jahreszuwachs und das darauf bezogene Gewicht innerhalb ± 1 Jahreszuwachs. Die Kinder bilden das gesunde Vergleichskollektiv für die vorliegenden Untersuchungen.

Aus den Meßwerten der Spirographie, insbesondere der 1 Sekundenkapazität, kann nicht uneingeschränkt auf den Strömungswiderstand im Bronchialsystem geschlossen werden (53):

Asthmatiker, die stabile periphere Bronchialwände haben, können eine relativ große 1 Sekundenkapazität aufweisen, obwohl der bronchiale Strömungswiderstand erhöht ist. Die Erklärung liegt vor allem in der Abhängigkeit des bronchialen Strömungswiderstandes vom Lungenvolumen. Danach ist die Widerstandsänderung pro Volumeneinheit bei großem Lungenvolumen geringer als bei kleinem Lungenvolumen - der Atemstoßtest (1 SK) erfolgt aus maximaler Lungenfüllung heraus, während der bronchiale Strömungswiderstand (R_t) bei Ruheatmung mit niedrigem Lungenvolumen im Ganzkörperplethysmographen registriert wird.

Die 1 Sekundenkapazität kann auch relativ niedrig im Vergleich zum bronchialen Strömungswiderstand sein. Dieser Fall gilt für Asthmatiker mit instabiler Wand der peripheren Bronchien. Durch den hohen transmuralen Druck, der während des Atemstoßes entsteht, kollabieren die Bronchiolen. Der Fluß des Atemvolumens wird kurzfristig behindert oder sogar unterbrochen. Der Bronchiolenkollaps läßt sich bei einem Teil der Kinder aus dem treppenförmigen Kurvenverlauf der Atemstoßkurve vermuten. Der Bronchiolenkollaps tritt dagegen bei der Registrierung des bronchialen Strömungswiderstandes, der bei ruhiger Atmung und niedrigen transmuralen Drücken gemessen wird, nicht in Erscheinung.

Die Beurteilung der Lungenfunktion erfolgt am besten durch Spirographie und Ganzkörperplethysmographie. Ein Vergleich von Atemstoßtest und bronchialen Strömungswiderstand ergibt nähere Aufschlüsse über die Art und Lokalisation der Ventilationsstörung (53). Es gelingt vor allem, die druckabhängige Stenose infolge Bronchialwandschwäche zu identifizieren. Sie kann z.B. nach langdauernder Luftwegserkrankung auftreten, und sie wird im Erwachsenenalter regelmäßig bei einem destruktiven Emphysem gefunden.

Durch Prüfung der Lungenfunktion in Ruhe und nach Bronchospasmolyse lassen sich Asthmatiker mit einer chronisch irreversiblen Obstruktion von Asthmatikern, bei denen nur zeitweilig eine Obstruktion besteht, unterscheiden (25). Einfachheit halber wird nur das Verhalten der 1 Sekundenkapazität betrachtet und von dieser auf die Obstruktion geschlossen. Erreicht die 1 Sekundenkapazität nach Bronchospasmolyse den altersentsprechenden Sollwert nicht, besteht der Verdacht auf eine chronisch irreversible Obstruktion. Einschränkung muß gesagt werden, daß besonders bei Kindern, die unter asthmatischen Bronchitiden leiden, durch einmalige Bronchospasmolyse die Altersnorm der 1 Sekundenkapazität nicht in jedem Fall erreicht wird. Von 32 % der Kinder mit eingeschränkter 1 Sekundenkapazität war diese nach Bronchospasmolyse in 9 % weiterhin erniedrigt. Nach zusätzlicher Behandlung mit Sekretolyse u.a. verblieb schließlich nur 1 % mit einem chronisch verminderten Volumen (s. S. 16).

Neben der Aufrechterhaltung des Gasaustausches hat die Lunge die Aufgabe, das Herzminutenvolumen in Ruhe und unter Belastung mit normalen Blutdruckwerten passieren zu lassen. Von 7 Kindern, die eine chronische Obstruktion aufwiesen, war bei einem Kind der Pulmonalarterienmitteldruck in Ruhe erhöht (s. S. 18), bei 3 weiteren Kindern stieg er unter der Belastung in den pathologischen Bereich an (s. Abb. 8). Ein Mitteldruck in der Arteria Pulmonalis von 58 mm Hg (s. S. 18) als Folge einer obstruktiven Ventilationsstörung ist ungewöhnlich und in der Literatur nicht beschrieben. Ein Herzfehler als Ursache der Druckerhöhung konnte durch eine sorgfältige cardiologische Untersuchung ausgeschlossen werden. Eine Pulmonalgefäßerkrankung als Ursache der Druckerhöhung zugrundelag, ließ sich nicht klären, da das Kind akut verstarb und eine Sektion nicht durchgeführt wurde. Der ungewöhnliche, therapieresistente Verlauf des Asthmasyndroms mit schwersten asthmatischen Bronchitiden bei diesem Kind im Vergleich zu anderen kindlichen Asthmatikern läßt vermuten, daß die Druckerhöhung in der Arteria Pulmonalis wesentlich durch das Asthmasyndrom bedingt war. Veränderungen des Pulmonalkreislaufes bei obstruktiven Lungenkrankheiten wurden vorzugsweise im Erwachsenenalter mitgeteilt (15, 78). Verschiedene Faktoren werden für die Veränderungen im Kleinen Kreislauf verantwortlich gemacht (26, 30, 43, 90):

1. Änderung der Ventilation oder des Verhältnisses Ventilation / Perfusion (insbesondere die Hypoxämie).
2. Kompression der Alveolargefäße bei erhöhtem transbronchialen Druck.
3. Einengung des Gefäßquerschnitts, z.B. durch entzündliche Veränderungen in der Umgebung der Gefäße.
4. Untergang von Gefäßen.

Klinische Untersuchung, EKG und Röntgen erlauben in nur etwa 50 - 60 % der Fälle die Diagnose eines Cor pulmonale bei obstruktiver Lungenerkrankung (26, 43). Auch bei normalen Blutgaspartialdrücken können bereits Veränderungen im Pulmonalkreislauf bestehen (90). Die Indikation zur Rechtsherzuntersuchung ist deshalb bei allen Patienten gegeben, bei denen die obstruktive Lungenerkrankung zu einer irreversiblen Veränderung der Lungenvolumina und der Lungenmechanik geführt hat, ohne daß die Blutgase pathologisch verändert zu sein brauchen (90).

Aus dem Verhalten der Lungenfunktion bei Asthmatikern mit chronisch irreversibler Obstruktion ergeben sich Hinweise für die Therapie (49, 100, 103). Bronchospasmolytika sind kontraindiziert, wenn keine atemmechanische Besserung der Lungenfunktionswerte oder evtl. eine drucksenkende Wirkung im Kleinen Kreislauf zu erzielen ist. Eine Allergie erfordert Allergenkarrenz und Hyposensibilisierung. Besteht ein hoher Allergisierungsgrad und eine Allergie gegen zahlreiche Allergene, so ist bei stark eingeschränkter pulmonaler Leistungsbreite die Hyposensibilisierung nicht ungefährlich. Es können Asthmaanfälle durch die Injektion des Allergens ausgelöst werden. Eine perorale Hyposensibilisierung bietet sich noch an, Nebenwirkungen scheinen geringer zu sein. Zum Schutz vor Allergien sollte DSCG inhaliert werden. Bei einem hochlabilen Bronchialsystem lohnt sich gleichfalls ein Versuch mit DSCG. Treten häufig Infektionen auf, kann auf eine langzeitige Sekretolysebehandlung mit Kalium jodatum nicht verzichtet werden. Kalium jodatum wird an 4 Tagen in der Woche verabreicht. Bei einem akuten Infekt ist die Dosis zu verdoppeln oder zu verdreifachen, und das Kalium jodatum wird fortlaufend täglich eingenommen, bis die Symptome abgeklungen sind. Läßt sich durch verstärkte Sekretolyse eine asthmatische Bronchitis nicht verhindern, so sollte künftig mit Beginn von Husten und Schnupfen zusätzlich ein Kortikosteroid verabfolgt werden. Kann auch hierdurch einer Entzündung des Bronchialsystems nicht vorgebeugt werden, so ist eine Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden nicht zu umgehen. Die Behandlungsmaßnahmen werden unterstützt durch Physiotherapie. Die wichtigsten Maßnahmen umfassen das Verhalten im Asthmaanfall, Übungen zur Verbesserung der Atmung, des Sekrettransportes sowie zur

Haltungskorrektur. Übungen, die den Asthmatiker belasten, sind wegen seiner eingeschränkten Leistungsfähigkeit zu unterlassen. Bei einer Klimatherapie ist ein Aufenthalt an der Nordsee im Frühjahr und Herbst wegen der sturmreichen Wetterlage ungünstig.

Die Lebenserwartung ist bei Asthmatikern mit einer chronischen Obstruktion eingeschränkt. Todesfälle sind vor allem in dieser Patientengruppe zu erwarten - so verstarb ein Mädchen mit chronischer Obstruktion und pulmonalem Hochdruck im Alter von 9 Jahren an den Folgen seiner Erkrankung. KREUKNIET hat 93 Asthmatiker, 15 - 68 Jahre alt, über einen Zeitraum von 7,5 - 10 Jahren verfolgt. Von den Patienten, die eine reversible Obstruktion aufwiesen, verstarben 5,4 %. Viel höher war die Todesrate bei Asthmatikern mit chronischer Obstruktion - waren Blutgase in Ruhe und unter Belastung normal, so belief sich die Sterblichkeit auf 9,1 % - bei gleichzeitiger chronischer Hypoxämie betrug sie sogar 34,6 %! Patienten mit einer chronischen Obstruktion müssen deshalb intensiv behandelt und sehr sorgfältig überwacht werden.

Körperliche Belastung verändert bei kindlichen Asthmatikern die Lungenfunktion. Die Untersuchungsergebnisse waren widersprüchlich - es wurde sowohl ein Anstieg der 1 Sekundenkapazität (18) als auch der gegenteilige Effekt, die Erhöhung des bronchialen Strömungswiderstandes registriert (17). Eine Klärung der Zusammenhänge gelang 1962 durch JONES, BUSTON und WHARTON. Sie wiesen nach, daß die bronchiale Reaktion abhängig ist von der Dauer der Belastung. Laufen von 1 - 2 Minuten führt zu einem Anstieg der 1 Sekundenkapazität, während längere Belastungen z.B. von 8 - 12 Minuten einen Abfall der 1 Sekundenkapazität zur Folge haben (s. Abb. 9). SILVERMAN und ANDERSON bestätigen die Ergebnisse: eine Laufbelastung von 1, 2 oder 4 Minuten löste einen geringeren Abfall des Peak-flow-meter-Wertes aus als ein Lauf von 6 - 8 Minuten. Die bronchiale Reaktion ist außerdem noch abhängig von der Stärke der Belastung. Dies konnte durch Laufbandversuche gezeigt werden, indem die Belastung

durch ein Steilerstellen des Bandes erhöht wurde (85). Außer durch Dauer und Stärke der Belastung wird die bronchiale Reaktion beeinflusst von der Art der körperlichen Tätigkeit. Bei einer vergleichbar starken Belastung bewirkt z.B. Laufen im Freien oder auf einem Laufband ein stärkeres Absinken des PEF-Wertes als Fahrradfahren (3). Laufen übte auch einen stärkeren Reiz auf die Bronchien aus als Gehen (85). Schwimmen ist für den Asthmatiker weniger belastend. Ein Abfall der 1 Sekundenkapazität konnte z.B. durch Laufen auf einem Band in 72,5 %, durch Fahrradfahren in 65 % und durch Schwimmen in nur 35 % ausgelöst werden (34).

JONES vermutet, daß die Änderung der Lungenfunktionswerte infolge körperlicher Belastung durch den Spasmus der glatten Bronchialmuskulatur bedingt wird. Hierfür sprechen ein niedriger bronchialer Strömungswiderstand zu Beginn der Belastung und die gute Rückbildung des erhöhten bronchialen Widerstandes nach der Belastung durch Bronchospasmolyse. Es ist jedoch zu bedenken, daß Bronchospasmolytika auch lokal schleimhautabschwellend wirken. Bei 2 von ca. 1.000 Laufbelastungen waren die ausgelösten Veränderungen so stark, daß sie durch Bronchospasmolyse allein nicht rückgängig gemacht werden konnten. Von Ausnahmen abgesehen darf man dennoch annehmen, daß der Bronchialmuskelspasmus die entscheidende Komponente für die Erhöhung des bronchialen Strömungswiderstandes ist.

Über die Häufigkeit der durch Belastung induzierten Bronchokonstriktion werden unterschiedliche Prozentzahlen angegeben: SLY 47 %, SILVERMAN und ANDERSON 70 %. Diese voneinander abweichenden Ergebnisse lassen sich durch verschiedenartige Versuchsanordnungen und die nicht einheitliche Zusammensetzung des Patientengutes erklären. Ist der Anteil an Bronchitikern, die seltener ein Belastungsasthma aufweisen, hoch, so wird die Prozentzahl der Patienten mit Belastungsasthma niedriger liegen. Es besteht außerdem keine einheitliche Auffassung darüber, wie stark sich die Lungenfunktionswerte nach der Belastung ändern müssen, damit die Kriterien eines Belastungsasthmas erfüllt sind. Eine Reduktion des PEF-Wertes von 10 % ließ sich z.B. bei 47 %, ein Absinken des PEF-Wertes von 15 % nur noch bei 39 % der kindlichen

Asthmatiker beobachten (93). Einen Abfall der 1 Sekundenkapazität von über 15 % wiesen 92,5 % der Asthmatiker auf. Ihr Anteil sank auf 65 %, wenn eine Verminderung der 1 SK um über 25 % gefordert wurde (34). Von der Arbeitsgruppe um GODFREY (39, 84) werden für die Peak-flow-meter-Messung Reduktionen von 10 - 15 % gefordert. Nach POPPIUS et al. sollte der Abfall des PEF-Wertes mindestens 25 % betragen. EGGLESTON et al. verlangen einen Abfall der 1 Sekundenkapazität von über 20 % und CROPP ein Absinken von 20 - 25 %. Nach eigener Auffassung sollte die Einschränkung der 1 Sekundenkapazität nach der Belastung über 25 % betragen oder ein Anstieg der Resistance von über 4 cm H₂O/l/sec hervorgerufen werden. Bei Reduktion der 1 SK von über 25 % belief sich die Häufigkeit des Belastungsasthmas im eigenen Krankengut auf 62 % (s. Abb. 15).

Die Ursache der Bronchokonstriktion nach körperlicher Belastung ist unklar. Verschiedene Theorien werden diskutiert:

1. Hypokapnie (104)
2. Hyperventilation (6, 22, 31)
3. Reflektorischer Mechanismus und/oder Hypokapnie (77)
4. Freisetzung humoraler Stoffe (52)
5. Vagale Hyperreaktivität und gestörtes Verhältnis von α zu β Rezeptoren der Bronchialwand (41)
6. Vagusreflex, gestörtes Verhältnis zwischen α / β Rezeptoren der Bronchialmuskulatur oder Freisetzung humoraler Spasmogene (92)

Die Vielzahl der Theorien kann auf ein komplexes Geschehen hindeuten. Das zeitliche Auftreten der Bronchokonstriktion im Belastungsversuch (a), das Verhalten nach Mehrfachbelastungen (b) und die Reaktion auf Medikamente (c) unterstützen diese Annahme:

- a) Eine Bronchokonstriktion tritt bei einigen Asthmatikern bereits während der Belastung ein, bei den meisten Patienten jedoch innerhalb der ersten 10 Minuten nach Beendigung der

Belastung mit einem Maximum in der 2. - 5. Minute (s. Abb. 25 - 31)'. In Ausnahmefällen kann eine Bronchokonstriktion auch 30 - 45 Minuten nach dem Belastungsende gesehen werden (75). Bei einem einheitlichen pathophysiologischen Mechanismus dürfte ein zeitlich gleiches Verhalten zu erwarten sein.

b) Nach Mehrfachbelastungen im Abstand von 30 Minuten fiel bei einigen Kindern die 1 Sekundenkapazität nach jeder Belastung ab, bei anderen praktisch nur nach dem 1. Lauf (s. Abb. 21). Wurde bei den zuletzt genannten Kindern eine Pause von 2 - 3 Stunden eingelegt, so reagierten sie bei erneuter Belastung mit einer Bronchokonstriktion. Eine hypothetische Erklärung für dieses Verhalten, das auch von Mc NEILL et al. beobachtet wurde, ist durch die Freisetzung von Mediatoren gegeben. Ähnlich wie bei der allergischen Reaktion (35 , 71) führen Stoffe wie z.B. Histamin, Slow-reacting substance of anaphylaxis oder Bradykinin lokal zu einer Kontraktion der Bronchialmuskulatur oder beeinflussen den Muskeltonus indirekt über den Reflexweg des Nervus Vagus. Da eine Neubildung dieser Stoffe eine gewisse Zeit erfordert, können Belastungen innerhalb dieses Zeitraumes nicht durch eine Bronchokonstriktion beantwortet werden (99).

c) Asthmatikern wurden vor dem Belastungstest Medikamente verordnet, die einen definierten Angriffspunkt im asthmatischen Geschehen aufweisen:

ein Antihistaminikum	- kompetitive Hemmung von Histamin
Disodium cromoglicicum	- Verhütung der Freisetzung von Mediatoren durch Stabilisierung der Mastzellen (20 , 21)
Ipratropiumbromid	- Einwirkung auf die Acetylcholinfreisetzung und damit auf den Parasympathikus (107)
Orciprenalin	- Dilatation der Bronchialmuskulatur über eine Erregung der β_2 Rezeptoren

Die Schutzwirkung auf das Belastungsasthma durch die genannten Medikamente war sehr unterschiedlich und variierte von Kind zu Kind (s. Abb. 25 - 31).

Ein Zusammenhang zwischen dem Belastungsasthma und dem Plasmakortisolspiegel (95), der Serummonaminoxidase (94) sowie die Ausscheidung von Histamin oder eines Histaminmetaboliten im Urin (41) wurde nicht gefunden.

Unklar ist der Zusammenhang zwischen dem Belastungsasthma und der Bronchokonstriktion durch physikalische Reize wie z.B. Einatmen kalter Luft (66), Zigarettenrauch (70) oder Inhalation von Staub (106). Nicht geklärt ist ferner die Beziehung zwischen der Bronchokonstriktion nach Belastung und nach Einatmen chemischer Stoffe wie Acetylcholin, Histamin, Serotonin, Prostaglandin $F_{2\alpha}$.

Der Begriff des Belastungsasthmas (exercise-induced bronchoconstriction) ist eng mit dem der Labilität des Bronchialsystems verbunden. Beide Begriffe sind jedoch nicht unbedingt identisch miteinander. Das Belastungsasthma ist funktionsanalytisch nur durch den Abfall der 1 Sekundenkapazität charakterisiert. Der Begriff der Labilität ist umfassender. Er beinhaltet neben dem Abfall auch den Anstieg der 1 SK nach maximaler Bronchodilatation.

Die Bronchodilatation wird nach JONES erzielt durch eine erneute kurzfristige Belastung von 1 - 2 Minuten und anschließender medikamentöser Bronchospasmolyse. GODFREY mißt dagegen die Bronchodilatation am Anfang des Belastungstestes. In den vorliegenden Untersuchungen ist die Bronchodilatation allein medikamentös durch ein Spasmolytikum in Dosieraerosolform (Orciprenalin, Salbutamol, Ipratropiumbromid) erreicht worden.

Nach JONES ist ein labiles Bronchialsystem typisch für ein Asthma bronchiale. Vereinzelt wurde aber auch bei Gesunden (65) und bei anderen Lungenerkrankungen wie z.B. der Mukoviszidose (24) eine erhöhte Labilität der Bronchien gefunden. Das Phänomen des labilen Bronchus scheint dennoch besonders für das Asthmasyndrom zuzutreffen. Im eigenen Patientengut wiesen nur 3 % der Asthmatiker einen Labilitätsindex auf, der dem von Gesunden entspricht (s. Abb. 10). KÖNIG und GODFREY untersuchten Kinder, die im Alter von weniger als 5 Jahren wegen einer obstruktiven Lungenerkrankung stationär behandelt worden waren. Als Vergleichsgruppe dienten Kinder, die sich zum gleichen Zeitpunkt wegen Gastroenteritis im Krankenhaus aufgehalten hatten. Gegenüber den Kindern mit Magen-Darmerkrankung wiesen die Kinder mit obstruktiver Lungenerkrankung nach körperlicher Belastung eine höhere Labilität der Bronchien auf. JONES und JONES sowie BLACKHALL fanden, daß bei einem Teil symptomfreier Erwachsener, die in ihrer Jugend ein Asthma durchgemacht hatten, eine abnorme Labilität der Bronchien nach Belastung vorhanden war.

GODFREY und KÖNIG (38, 58) analysierten Familien von gesunden Kindern und Kindern mit Asthma bzw. Bronchitis mit pfeifender Atmung. Gegenüber gesunden hatten die an Asthma erkrankten Kinder und ihre Angehörigen in hohem Maße abnorm labile Bronchien. Die Autoren vermuten, daß äußere Einflüsse, z.B. virale Infekte, notwendig sind, damit aus einem Individuum mit genetisch festgelegt labilen Bronchien ein Asthmatiker wird. Nach JONES ist die Verbindung von erhöhter Labilität der Bronchien mit Atopie notwendig, um ein klinisch manifestes Asthma hervorzurufen (50).

Die Labilität des Bronchialsystems wird für Gesunde nach dem Labilitätsindex von JONES mit $< 20\%$ angegeben. Als Meßverfahren diente die Spirographie (49). Nach dem Labilitätsindex von GODFREY liegt die obere Normgrenze bei 22% (39). Die Untersuchungen geschahen durch Peak-flow-meter-Messung. Rechnerisch ergeben sich für den Labilitätsindex nach JONES und GODFREY die gleichen Werte, wenn die Lungenfunktion in Ruhe dem Alterssoll entspricht. Sind dagegen die Ruhewerte erniedrigt, so wird eine höhere Labilität für den GODFREY'schen Labilitätsindex im Vergleich zum Index nach JONES errechnet. Dies traf in der eigenen Untersuchung besonders für Asthmatiker mit hoher Labilität zu (s. Abb. 13).

JONES verknüpft die Labilität des Bronchialsystems mit dem Schweregrad der asthmatischen Erkrankung. Patienten mit wenig labilen Bronchien, d.h. einem Labilitätsindex von $15 - 30\%$ haben seiner Meinung nach ein leichtes Asthma bronchiale. Kinder mit mittelschwerem Asthma sind dagegen gekennzeichnet durch ein hochlabiles Bronchialsystem mit einem Labilitätsindex $> 30\%$. Die 1 Sekundenkapazität in Ruhe ist für beide Gruppen normal oder läßt sich medikamentös normalisieren (49). In diesem Zusammenhang ergeben sich zwei Fragen:

1. Ist der Labilitätsindex, der mit Hilfe der 1 Sekundenkapazität ermittelt wird, geeignet, Veränderungen des bronchialen Strömungswiderstandes im Belastungsversuch nachzuweisen?
2. Ist eine Einteilung nach dem Schweregrad der Erkrankung anhand des Labilitätsindex möglich?

Ad 1: Ein Vergleich zwischen der Höhe des Labilitätsindex und der Höhe des bronchialen Strömungswiderstandes im Belastungstest ergab bei Annahme einer tolerablen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Labilitätsindex und dem bronchialen Strömungswiderstandes (s. Abb. 11). Der Labilitätsindex korrelierte auch mit der Änderung des bronchialen Strömungswiderstandes (R_t - Anstieg nach Belastung und Abfall nach Bronchospasmolyse) im Belastungstest (s. Abb. 12).

Übereinstimmungen zwischen den beiden Meßverfahren (Spirographie, Ganzkörperplethysmographie) nehmen zu mit der Stärke der obstruktiven Ventilationsstörung, die durch den Belastungsversuch ausgelöst wird. Legt man eine Änderung der Resistance im Belastungsversuch von über 6 cm $H_2O/l/sec$ als Kennzeichen des hochlabilen Bronchialsystems fest (s. Abb. 12), so wird diese Grenze von nur etwa 1/5 der Kinder mit einem Labilitätsindex von $< 30\%$, dagegen von ca. 2/3 der Asthmatiker mit einem Labilitätsindex von $> 30\%$ überschritten. Bei einem Labilitätsindex von über 50 % ändert sich die Resistance bei 10 von 11 Kindern um mehr als 6 cm $H_2O/l/sec$ im Belastungsversuch.

Ad 2: Funktionsanalytisch ist eine Grenze des Labilitätsindex von 30 %, die das hochlabile von einem wenig labilen Bronchialsystem trennt, natürlicherweise nicht vorgegeben (s. Abb. 10). Es handelt sich also um einen empirisch ermittelten Wert. Eine Unterteilung zwischen dem hochlabilen und wenig labilen Bronchialsystem ist dennoch gerechtfertigt. Kinder mit einem Labilitätsindex $> 30\%$ wiesen im Belastungstest stärkere Veränderungen auf als Asthmatiker mit einem Labilitätsindex $< 30\%$ (s. Abb. 14). Bei 59 von 67 Asthmatikern mit einem LI $> 30\%$ fiel die 1 Sekundenkapazität nach Belastung um mehr als 25 % unter den Ausgangswert ab. Dies traf nur bei 3 von 33 Kindern mit einem Labilitätsindex unter 30 % zu (s. Abb. 15). Das thorakale Gasvolumen stieg bei Kindern mit hochlabilen Bronchien signifikant stärker an, s. S. 34 (Abb. 16 - 18). Bei Asthmatikern mit einem Labilitätsindex über 30 % ließen sich durch den Belastungstest auch Veränderungen des Sauerstoffhaushaltes auslösen, der Sauerstoffpartialdruck sank signifikant unter den Ruhewert ab und blieb auch erniedrigt, nachdem durch Bronchospasmolyse die 1 Sekundenkapazität den Ruhewert wieder erreicht bzw. sogar überschritten hatte, s. Abb. 19 (55).

Asthmatiker, die ein hochlabiles Bronchialsystem besitzen, sind dadurch charakterisiert, daß bei ihnen Hustenanfälle und asthmatische Dyspnoe gehäuft und über das ganze Jahr verteilt auftreten. Ein Teil der Kinder, besonders diejenigen, die sehr hohe Labilitätsindices haben, geben Atembeschwerden auch durch andere Faktoren wie z.B. Lachen, Husten, seelische Belastung, physikalische und chemische Reize an. Die Hyperreagibilität der Bronchien scheint so hoch zu sein, daß auch andere Reize als nur die körperliche Belastung Bronchokonstriktionen hervorrufen.

Ein hochlabiles Bronchialsystem kann durch die Anamnese nur bei einem Teil der Patienten erkannt werden. Hustenanfälle und Dyspnoe, die ja zumeist nicht während, sondern erst nach der Belastung auftreten, werden von der Umgebung als Erschöpfungssymptome fehlgedeutet und nicht als typisch asthmatisch angesehen. Auch die Lungenfunktion in Ruhe gestattet nicht, zwischen einem Asthmatiker mit wenig oder hochlabilen Bronchien zu unterteilen. Ein Unterschied in der allgemeinen Homogenität für die relative 1 Sekundenkapazität reicht nicht aus, eine Trennung vorzunehmen (s. Tab. Für die Diagnose eines hochlabilen Bronchialsystems muß deshalb in jedem Falle der Belastungstest ausgeführt werden. Bei der Durchführung des Belastungstests sind folgende Regeln zu beachten, sollen nicht falsche Ergebnisse gewonnen werden. Vor dem Test sollten die Kinder möglichst 12 Stunden lang keine Medikamente eingenommen haben. Kaffeetrinken und Coca-Cola (Colaeis) sind kurz vor dem Test verboten. Körperliche Belastung sowie Aufregung sind zu vermeiden. Während des Tests müssen sich die Kinder anstrengen. Die Geschwindigkeit des Laufes ist so zu dosieren, daß für die Dauer der Belastung eine leichte Atemlosigkeit hervorgerufen wird. Husten und pfeifen des Atemgeräusch während der Belastung zwingen im allgemeinen zu einem Abbruch des Tests. Hat die Belastung weniger als 6 Minuten betragen und keinen Abfall der 1 Sekundenkapazität bewirkt, so ist ein Belastungsasthma nicht ausgeschlossen. Erfolgt die Belastung mit Hilfe eines Fahrradergometers, so sollte für 6 - 8 Minuten Belastungsdauer eine Herzfrequenz von ca. 180 Schlägen/min bestehen (23). Von einem Belastungstest ist abzuraten, wenn die relative 1 Sekundenkapazität unter 70 - 60 % liegt. Eine Ausnahme ist bei Kindern mit chronisch irreversibler Obstruktion zu

machen. An einem Tag sollte nur ein Test durchgeführt werden. Bei wiederholten Belastungen läßt sich die beste Übereinstimmung erzielen, wenn die Tests an aufeinanderfolgenden Tagen, jeweils zur gleichen Uhrzeit vorgenommen und innerhalb einer Woche abgeschlossen werden (85).

Therapeutisch versucht man, das Belastungsasthma durch Einnahme eines Medikamentes vor der Belastung anzugehen. Die Angaben über Behandlungserfolge sind in der Literatur sehr unterschiedlich (9, 22, 33, 45, 47, 64, 65, 92, 110). Das erscheint bei dem komplizierten pathophysiologischen Mechanismus des Belastungsasthmas nicht verwunderlich. In den eigenen Untersuchungen erwies sich ein sympathomimetisch wirkendes Bronchospasmolytikum in Dosieraerosolform (Salbutamol) am wirksamsten. An zweiter Stelle in der Reihenfolge der protektiven Wirkung standen Dinatrium cromoglicicum oder Orciprenalin in Tablettenform. Chlorphenaminmaleat und Ipratropiumbromid waren weniger wirksam, s. Abb. 23 - 34 (96, 97, 98, 100).

Die Schutzwirkung eines Antiasthmaticum auf das Belastungsasthma ist nicht vorauszusehen. Daher ist stets der Belastungsversuch nach der Einnahme eines Medikamentes zu wiederholen. Es ist ausreichend, wenn die Untersuchung durch Registrierung der 1 Sekundenkapazität erfolgt (s. Tab. 7). Läßt sich das Bronchialsystem medikamentös stabilisieren, so bessern sich erfahrungsgemäß bei der Mehrzahl der Kinder nicht nur das Belastungsasthma, sondern die asthmatischen Beschwerden ganz allgemein. Ein erfolgreicher Belastungsversuch unter Medikamenteneinfluß gestattet daher in hohem Maße, eine günstige prognostische Aussage über den Behandlungserfolg zu treffen (10, 37, 86).

Kinder, die inaktiv sind und durch ihre geringe körperliche Aktivität wenig Atembeschwerden haben, benötigen eine Behandlung nur im Bedarfsfall, d.h. vor Belastungen. Asthmatiker, die durch die sich ständig wiederholenden Atembeschwerden beim Spiel mit anderen Kindern zurückstehen müssen und dadurch im Leben sehr beeinträchtigt sind, müssen täglich regelmäßig, u.U. über Jahre, ein Medikament einnehmen. Ziel der medikamentösen Therapie ist eine Stabilisierung der Bronchien. Das bedeutet in diesem Zusammenhang eine verminderte bronchospastische Reaktion auf Belastungen.

Im praktischen Gebrauch wird bei Kindern das Dinatrium cromoglicicum bevorzugt, obwohl es weniger Asthmatiker vor dem Belastungsasthma schützt als ein Sympathomimetikum in

Dosieraerosolform. Der Grund liegt in den fehlenden Nebenwirkungen von DSCG auf das Herz-Kreislaufsystem. Kinder neigen dazu, sympathomimetisch wirkende Dosieraerosole häufiger als erlaubt zu benutzen, so daß Tachykardie und Muskelzittern auftreten.

Ein Asthmaanfall nach körperlicher Belastung bildet sich spontan im Verlauf von etwa 10 - 30 Minuten zurück. Klinische Symptome und Lungenfunktionswerte lassen sich schneller bessern, wenn ein Bronchospasmolytikum aus einem Dosieraerosol inhaliert wird. Nach Salbutamol stieg die 1 Sekundenkapazität rascher an als nach Ipratropiumbromid (s. Abb. 35). Patienten, die Ipratropiumbromid verwenden, sollen auf den langsameren Wirkungseintritt hingewiesen werden (107).

Zusätzlich zu der medikamentösen Therapie ist ein Intervalltraining zu empfehlen, denn kurzfristige Belastungen lösen keine Bronchokonstriktion aus. Sportarten, die längeres Laufen einschließen, sind zu meiden. Stattdessen ist Schwimmen sehr geeignet. Bei der Atemgymnastik sind Übungen mit forcierter und tiefer Ausatmung ungünstig, eine kurzfristige Bronchokonstriktion kann die Folge sein.

Mit Hilfe des Belastungstests kann auch eine Veranlagung zum Asthma bronchiale frühzeitig aufgedeckt werden. Die Frage nach einer asthmatischen Veranlagung bei einem Kinde stellt sich vor allem für Eltern, die selbst Asthmatiker sind. Die Kinder führen einen Belastungstest durch. Werden durch die Belastung Husten, pfeifendes Atemgeräusch bzw. Dyspnoe ausgelöst oder steigt der bronchiale Strömungswiderstand deutlich an, so sind die Kinder gefährdet.

Das Asthmasyndrom ist bei einem Teil der Patienten charakterisiert durch spontane und häufige Änderungen der Symptome und damit auch der Lungenfunktion. Als Beispiel seien die Peak-flow-meter-Werte eines Kindes genannt, die im Tagesablauf zwischen 130 und 340 l/min schwankten (s. Abb. 38). Nur häufige Messungen der Lungenfunktionswerte unter den unterschiedlichsten Bedingungen erfassen den wechselnden Funktionszustand des Bronchialsystems. Bei stationären Patienten genügt es, wenn der bronchiale Strömungswiderstand im Abstand von 3 Stunden aufgezeichnet und die Tätigkeit

Dosieraerosolform. Der Grund liegt in den fehlenden Nebenwirkungen von DSCG auf das Herz-Kreislaufsystem. Kinder neigen dazu, sympathomimetisch wirkende Dosieraerosole häufiger als erlaubt zu benutzen, so daß Tachykardie und Muskelzittern auftreten.

Ein Asthmaanfall nach körperlicher Belastung bildet sich spontan im Verlauf von etwa 10 - 30 Minuten zurück. Klinische Symptome und Lungenfunktionswerte lassen sich schneller bessern, wenn ein Bronchospasmolytikum aus einem Dosieraerosol inhaliert wird. Nach Salbutamol stieg die 1 Sekundenkapazität rascher an als nach Ipratropiumbromid (s. Abb. 35). Patienten, die Ipratropiumbromid verwenden, sollen auf den langsameren Wirkungseintritt hingewiesen werden (107).

Zusätzlich zu der medikamentösen Therapie ist ein Intervalltraining zu empfehlen, denn kurzfristige Belastungen lösen keine Bronchokonstriktion aus. Sportarten, die längeres Laufen einschließen, sind zu meiden. Stattdessen ist Schwimmen sehr geeignet. Bei der Atemgymnastik sind Übungen mit forcierter und tiefer Ausatmung ungünstig, eine kurzfristige Bronchokonstriktion kann die Folge sein.

Mit Hilfe des Belastungstests kann auch eine Veranlagung zum Asthma bronchiale frühzeitig aufgedeckt werden. Die Frage nach einer asthmatischen Veranlagung bei einem Kinde stellt sich vor allem für Eltern, die selbst Asthmatiker sind. Die Kinder führen einen Belastungstest durch. Werden durch die Belastung Husten, pfeifendes Atemgeräusch bzw. Dyspnoe ausgelöst oder steigt der bronchiale Strömungswiderstand deutlich an, so sind die Kinder gefährdet.

Das Asthmasyndrom ist bei einem Teil der Patienten charakterisiert durch spontane und häufige Änderungen der Symptome und damit auch der Lungenfunktion. Als Beispiel seien die Peak-flow-meter-Werte eines Kindes genannt, die im Tagesablauf zwischen 130 und 340 l/min schwankten (s. Abb. 38). Nur häufige Messungen der Lungenfunktionswerte unter den unterschiedlichsten Bedingungen erfassen den wechselnden Funktionszustand des Bronchialsystems. Bei stationären Patienten genügt es, wenn der bronchiale Strömungswiderstand im Abstand von 3 Stunden aufgezeichnet und die Tätigkeit

der Kinder vermerkt wird. Ambulanten Patienten wird ein einfaches, tragbares Lungenfunktionsmeßgerät, das sog. WRIGHT'sche Peak-flow-Meter mitgegeben. Mit dem Gerät registrieren die Kinder mehrmals täglich ihre Lungenfunktion. Der Nachteil einer größeren Meßungenauigkeit wird durch die zahlreichen Messungen ausgeglichen, und es sind auch nicht so sehr die Absolutwerte als vielmehr die Änderungen der PEF-Werte zueinander, die wertvolle diagnostische Kriterien bieten. Der Aussagewert der Peak-flow-meter-Messungen wird durch zusätzliche Angaben über den klinischen Zustand und die Einnahme von Medikamenten gesteigert (s. Abb. 40). Diagnostische Erkenntnisse und therapeutische Hinweise vermitteln Peak-flow-meter-Messungen, wenn sie frühmorgens nach dem Aufstehen, mittags nach der Schule und zum Abendbrot durchgeführt werden (56, 100, 101) und wenn an 7 Tagen ohne Medikament und an 7 Tagen mit Bronchospasmolyse gemessen wird:

1. Die PEF-Werte weisen ein gleichförmiges Niveau auf (Typ I, s. Abb. 39):

- a) Die Kinder besitzen eine normale Lungenfunktion, die durch Bronchospasmolyse nicht zu bessern ist.
- b) Es liegt eine chronische Obstruktion vor und Bronchodilatoren sind atemmechanisch unwirksam.

In beiden Fällen ist eine Langzeitbehandlung mit einem Bronchospasmolytikum nicht angezeigt.

2. Die PEF-Werte steigen nach Bronchospasmolyse an:

- a) Frühmorgens bestehen niedrige PEF-Werte, sie erhöhen sich deutlich nach Bronchospasmolyse (Typ II, s. Abb. 39). Bleiben die PEF-Werte über den Tag ausreichend hoch, so sollten die Kinder nur frühmorgens ein Bronchospasmolytikum einnehmen.
- b) Die PEF-Werte sinken trotz Bronchospasmolyse ab (Typ III, s. Abb. 39). Eine Behandlung mit Bronchodilatoren reicht erfahrungsgemäß nicht aus, um asthmatische Beschwerden zu verhindern. Dinatrium cromoglicicum allein kann die starken Schwankungen der PEF-Werte nur bei einem Teil der Patienten mindern. Deutlicher ist dagegen die Wirkung von DSCG plus Isoprenalin (INTAL COMPOUND), s. Abb. 42. Durch Kortikosteroide werden die starken tageszeitlichen Änderungen der PEF-Werte bei der Mehrzahl der Patienten nahezu vollständig aufgehoben (s. Abb. 41, 46). In besonderen therapieresistenten Fällen besteht noch die Möglichkeit, das Kortikosteroid mit einem Bronchospasmolytikum, mit DSCG (s. Abb. 42) oder mit DSCG plus Isoprenalin (s. Abb. 59) zu kombinieren.

Bei Asthmatikern sind die Lungenfunktionswerte am Tage günstiger als in der Nacht. Die PEF-Werte um 12.00 Uhr mittags und 24.00 Uhr nachts unterscheiden sich signifikant voneinander (s. Abb. 43). Klinische Beschwerden resultieren aus diesem Tag-Nacht-Rhythmus, wenn die PEF-Werte bis in einen Bereich von etwa 100 l/min absinken. Kinder, die einen ausgeprägten Tag-Nacht-Rhythmus besitzen, leiden nachts unter Hustenanfällen, pfeifender Atmung und Dyspnoe. Oft können die Eltern die genaue Uhrzeit angeben, wann die Beschwerden einsetzen. Die Behandlung richtet sich nach der Häufigkeit der Beschwerden. Treten asthmatische Symptome selten auf, verabreichen die Eltern bei Bedarf ein Bronchospasmolytikum in Dosieraerosolform. Eine schnelle Besserung ist die Folge, wenn auch Wirkstärke und Wirkdauer begrenzt sind. Eine regelmäßige bronchospasmolytische Behandlung am Tage kann sich günstig auf den bronchialen Strömungswiderstand nachts auswirken; sie reicht jedoch meist nicht aus, um einen Anstieg des bronchialen Strömungswiderstandes frühmorgens zu verhindern, s. Abb. 45 (102). Sind nächtliche Beschwerden hartnäckig und durch DSCG, Sedativa u.a. nicht zu beeinflussen, ist der Einsatz von Kortikosteroiden unumgänglich (101). Das Kortikosteroid wird aus einem Dosieraerosol dreimal täglich inhaliert oder einmal abends in Form einer Tablette in niedriger Dosierung gegeben.

Auf die Möglichkeit, mit Hilfe von Tagespneumometriekurven die Wirksamkeit von Asthmamitteln zu überprüfen, haben FUCHS und GRONEMEYER hingewiesen. Eine Abhängigkeit der Lungenfunktion von der Tages- und Nachtzeit bei Asthmatikern ist von ZUIDEMA und VAN ESSEL beschrieben worden. Sie unterschieden ein niedriges Niveau des bronchialen Strömungswiderstandes mittags, ein mittleres nachmittags/abends und ein hohes nachts/frühmorgens. ZEDDA und SARTORELLI fanden bei Erwachsenen morgens hohe bronchiale Strömungswiderstände, die spontan im Verlauf von 1 Stunde bei Gesunden um 20 %, bei Asthmatikern und Bronchitikern dagegen um 60 % abfielen. Die Gründe für die Zeitabhängigkeit des bronchialen Strömungswiderstandes sind nicht genau bekannt.

REINBERG et al. vermuteten einen Zusammenhang zwischen nächtlichen Asthmaanfällen und einer verminderten 17 Hydroxy- und 17 Ketosteroidausschüttung sowie einer niedrigen Kaliumausscheidung im Urin. Die Autoren fanden jedoch auch erniedrigte Werte, ohne daß ein Anfallsgeschehen vorlag. Weitere mögliche Faktoren, die eine Erhöhung des bronchialen Strömungswiderstandes nachts bedingen, sind Allergeneinfluß und gesteigerter Vagotonus. Der Schlafzustand scheint eine Rolle zu spielen, nach Schlafentzug fielen z.B. die PEF-Werte bei einem Patienten nachts nicht ab (s. Abb. 44).

Anamnese, Haut-Allergentest, Bestimmung spezifischer IgE Antikörper im Serum und inhalativer Provokationstest dienen dazu, die Allergie als Ursache des Asthma bronchiale herauszufinden. Stimmen Anamnese und Haut-Allergentest überein, so läßt sich in hohem Maße die krankmachende Wirkung des Allergens vermuten. Schwieriger wird die Aussage, wenn das Ergebnis des Hauttestes und die Angaben des Patienten nicht zueinander passen oder zahlreiche Allergene im Haut-Allergentest einen positiven Befund ergeben. Nicht ganz 50 % der Allergene, die einen Befund im Haut-Allergentest (Pricktest) zeigten, lösten eine Sofortreaktion nach Inhalation des Allergens aus (s. S. 78). Auch durch Bestimmung spezifischer IgE Antikörper ist nicht in jedem Fall der Nachweis für eine aktuelle Allergie zu führen, obwohl eine deutliche Korrelation zwischen der Höhe des IgE Gehaltes und dem positiven Befund im inhalativen Provokationstest besteht (1, 8). Die krankmachende Wirkung eines Allergens wird durch den inhalativen Provokationstest bewiesen. Von den oben genannten Verfahren ist es das sicherste, obschon es auch Nachteile aufweist, z.B. eine Abhängigkeit von der Qualität des Allergenextraktes, der Verfassung des Patienten und seiner gegenwärtigen Therapie.

Die Antwort auf die inhalative Provokation kann in einer Sofortreaktion und oder Spätreaktion bestehen (s. Abb. 47 - 49). Eine Spätreaktion wurde häufiger in Verbindung mit einer positiven Sofortreaktion gesehen. Einer Sofortreaktion folgte in 1/3 der Fälle eine Spätreaktion nach. Trat die Sofortreaktion nicht ein, wurden Symptome, die für eine Spätreaktion sprachen, nur bei 1/12 der Provokationsteste registriert (s. S. 82). Die Spätreaktion ist hier definiert nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens 3 - 24 Stunden nach Allergenkontakt.

Vor der Allergie kann der Patient durch Allergenkarenz, Hyposensibilisierung oder durch Medikamente geschützt werden. Die Schutzwirkung von Dinatrium cromoglicicum auf die allergische Reaktion im inhalativen Provokationstest wurde überprüft. Die einmalige Inhalation von 1 Kapsel DSCG schützte jedes zweite Kind vor der allergischen Sofortreaktion. Die protektive Wirkung ließ sich steigern, wenn die DSCG-Dosis verdoppelt wurde (s. Tab. 8) oder wenn die Kinder DSCG über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen inhaliert hatten. 1/3 der Kinder, die nach einmaliger DSCG-Inhalation vor der Sofortreaktion nicht geschützt waren, wiesen nach langfristiger Inhalation des Medikaments eine protektive Wirkung auf.

Nach der Inhalation von DSCG konnten verschiedene Formen der Reaktion unterschieden werden:

1. Vollständige protektive Wirkung vor der Sofortreaktion (s. Abb. 50)
2. Dosisabhängige Wirkung
 - a) Von der Allergenkonzentration (s. Abb. 51)
 - b) Von der DSCG Dosis (s. Abb. 52)
3. Keine Schutzwirkung (s. Abb. 53)

Die Ergebnisse beziehen sich auf 80 inhalative Provokationsteste (s. 82).

Durch einmalige Inhalation von DSCG vor Allergenkontakt wurde bei 3 von 6 Kindern auch eine Spätreaktion verhütet (s. Tab. 8). MOLK fand dagegen keine Wirkung von DSCG auf die Spätreaktion im inhalativen Provokationstest bei 4 Kindern.

Die protektive Wirkung von DSCG auf die antigen-induzierte Sofortreaktion ist von mehreren Autoren analysiert worden. BOOIJ-NOORD et al., PEPYS et al., WÜTHRICH und STORCK wiesen einen deutlichen inhibitorischen Effekt nach. SVANBORG stellte eine leicht verminderte bronchiale Empfindlichkeit gegenüber Allergenen im inhalativen Provokationstest nach Anwendung von DSCG fest. BOOIJ-NORD et al., PEPYS, beschrieben die protektive Wirkung von DSCG auf die Allergie-Typ III Reaktion. Da DSCG nur einen Teil der Asthmatiker vor der Allergie schützt und leider nicht vorausszusehen ist, bei welchem Patienten eine protektive Wirkung eintritt, sollte der inhalative Provokationstest stets unter Medikamentenkontrolle wiederholt werden.

Chronische oder reversible Obstruktion, hochlabiles Bronchialsystem, pathologischer Tag-Nacht-Rhythmus des bronchialen Strömungswiderstandes und aktuelle allergische Reaktionen treten bei einem Asthmatiker z.T. einzeln oder in unterschiedlicher Verbindung miteinander auf (s. Tab. 9). Für den praktisch Tätigen besteht daher die Notwendigkeit, jeden dieser einzelnen Faktoren zu untersuchen. Werden die Lungenfunktionstests ergänzt durch Untersuchungen, die die Bedeutung der Infektion und Psyche im Rahmen des Asthmasyndroms deutlich machen, so ist eine umfassende Diagnostik gewährleistet (s. Falldarstellungen S.91). Die individuelle Ansprechbarkeit des Asthmatikers auf Medikamente, die sogar von Funktionstest zu Funktionstest wechseln kann, zwingt grundsätzlich zu Kontrollen der Lungenfunktion unter Medikamenteneinfluß.

Zu den Zielen, die sich die Arbeit gestellt hat, wird wie folgt Stellung genommen:

1. Eine Früherkennung des Asthmasyndroms mit Hilfe von Lungenfunktionsprüfungen ist möglich, noch ehe eine klinisch manifeste Erkrankung aufgetreten ist. Verdächtig auf eine asthmatische Veranlagung ist bei normaler Lungenfunktion in Ruhe ein hochlabiles Bronchialsystem im Belastungstest.
2. Durch Lungenfunktionsuntersuchungen ist eine umfassende Diagnostik des Einzelfalles gewährleistet und daraus resultierend ist eine Einteilung in Gruppen möglich.
Die Prüfung der Lungenfunktion in Ruhe und nach Bronchospasmolyse erlaubt eine Unterscheidung zwischen der chronisch irreversiblen und reversiblen Obstruktion.
Durch den Lauftest kann zwischen einem hochlabilen und wenig labilen Bronchialsystem differenziert werden. Funktionsmessungen in kurzzeitigen Abständen über 24 Stunden informieren über starke oder geringe Änderungen des bronchialen Strömungswiderstandes am Tage und in der Nacht sowie bei unterschiedlichen Lebensbedingungen.
Der inhalative Provokationstest gestattet, die krankmachende Wirkung eines Allergens nachzuweisen. Asthmatiker, die eine chronisch irreversible Obstruktion aufweisen, haben eine schwerere Form der Erkrankung als Asthmatiker, bei denen sich die Lungenfunktionswerte spontan oder medikamentös normalisieren. In jeder dieser Gruppen sind hochlabiles Bronchialsystem, ausgeprägtes Tag-Nacht-Verhalten des bronchialen Strömungswiderstandes und Allergie belastende Faktoren.
3. Durch Lungenfunktionsuntersuchungen läßt sich die optimale Behandlung festlegen und die Wirksamkeit der Behandlung unmittelbar beweisen. Die chronische Obstruktion wird am wirkungsvollsten behandelt durch Sekretolytika und Kortikosteroide. Das hochlabile Bronchialsystem ist wesentlich durch den Spasmus der glatten Bronchialmuskulatur gekennzeichnet; Bronchospasmolytika und DSCG sind die wichtigsten Medikamente. Änderungen des bronchialen Strömungswiderstandes am Tage und in der Nacht können durch Bronchospasmolytika sowie DSCG vermindert werden. Sehr starke Änderungen der Resistance im Tagesverlauf oder hohe Anstiege in den frühen Morgenstunden sind praktisch nur durch Kortikosteroide zu beeinflussen. Die Sofortreaktion im inhalativen

Provokationstest läßt sich durch ein Bronchospasmolytikum therapieren. DSCG wird zum Schutz vor der Sofort- und Spätreaktion verwandt. Sind durch die Lungenfunktionsprüfungen so die Behandlungsrichtlinien bestimmt, wird durch eine Wiederholung der Lungenfunktion unter Medikamenteneinfluß die Therapie überprüft. Ein Medikament sollte nur verordnet werden, wenn seine Wirksamkeit nachgewiesen ist.

4. Prognostische Aussagen über die weitere Entwicklung des Asthmasyndroms sind mit Hilfe von Lungenfunktionsuntersuchungen möglich. Bei Asthmatikern, die eine chronisch irreversible Obstruktion mit sekundären Veränderungen des Kleinen Kreislaufes aufweisen, läßt sich ein Fortschreiten der Erkrankung höchstens mindern, eine Heilung jedoch nicht erzielen. Günstige Bedingungen bestehen für das hochlabile Bronchialsystem, das sich medikamentös stabilisieren läßt. Am besten sind die Heilungsaussichten bei Kindern, die eine reversible Obstruktion mit möglichst wenig belastenden Faktoren besitzen.

F ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der diagnostischen Differenzierung von kindlichen Asthmatikern durch Lungenfunktionsprüfungen und den sich daraus ergebenden Behandlungsmöglichkeiten.

Kindliche Asthmatiker über 5 Jahre wurden spiographiert. Im symptomfreien Intervall waren absolute und relative 1 Sekundenkapazität in etwa 30 - 40 % erniedrigt, das Residualvolumen bzw. das Residualvolumen/Totalkapazität in ca. 25 % erhöht. Zu den Vor- und Nachteilen des spiographischen Verfahrens im Vergleich zur Ganzkörperplethysmographie wird Stellung genommen. Die Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß die Lungenfunktionsprüfung in Ruhe durch Spirographie und Ganzkörperplethysmographie gemeinsam erfolgen sollte. Durch die Verbindung beider Verfahren ist vor allem die druckabhängige Atemwegsstenose zu identifizieren.

Durch Lungenfunktionsuntersuchung in Ruhe und den Broncholysetest werden Asthmatiker mit einer chronisch irreversiblen Obstruktion von Asthmatikern unterschieden, bei denen die Lungenfunktion sich spontan oder medikamentös normalisiert. Der Anteil der kindlichen Asthmatiker mit einer chronischen Obstruktion betrug 1 %. Bei Asthmatikern mit einer chronischen Obstruktion wurde als zusätzliches diagnostisches Verfahren die Rechtsherzkatheterisierung vorwiegend durch Mikrokatheter eingesetzt. Von 7 Kindern war z.B. der Mitteldruck in der Arteria Pulmonalis bei 1 Kind bereits in Ruhe und bei 3 weiteren unter Belastung erhöht. Die Rechtsherzkatheterisierung ist bei der chronischen Obstruktion anzuraten, insbesondere, wenn gleichzeitig die Wirkung eines Bronchospasmolytikums getestet wird.

Auf das hochlabile Bronchialsystem und das Belastungsasthma wird in grundlegenden Untersuchungen eingegangen. Gemeinsam sind beider der Abfall der 1 Sekundenkapazität bzw. der Anstieg des bronchialen Strömungswiderstandes, die Erhöhung des thorakalen Gasvolumens und ein Absinken des Sauerstoffpartialdruckes nach der Belastung. Während das

Belastungsasthma z.B. durch den Abfall der 1 Sekundenkapazität von über 25 % bzw. durch einen Anstieg der Resistance von über 4 cm H₂O/l/sec gekennzeichnet wird, umfaßt der Begriff der hohen Labilität zusätzlich die atemmechanischen Veränderungen nach Bronchospasmolyse. Ein hochlabiles Bronchialsystem läßt sich mit Hilfe der Spirographie durch den Labilitätsindex nach JONES von über 30 % und ganzkörperplethysmographisch durch eine Änderung der Resistance von über 6 cm H₂O/l/sec im Belastungsversuch erfassen.

Änderungen der bronchialen Funktion im Verlauf von 24 Stunden, sog. Tag-Nacht-Rhythmus, lassen sich durch Registrierung des bronchialen Strömungswiderstandes in 3-stündigen Abständen aufzeigen. Aber auch mit einfachen Geräten, wie z.B. dem Peak-flow-Meter, können Messungen durchgeführt werden. Bei kindlichen Asthmatikern lagen die Peak-flow-meter-Werte um 12.00 Uhr signifikant über den Werten um 24.00 Uhr. PEF-Messungen über 7 Tage ohne Medikament und nach Bronchospasmolyse geben diagnostische und therapeutische Hinweise.

Eine Allergie als auslösender Faktor des Asthmasyndroms kann durch Anamnese, Haut-Allergentest und IgE-Bestimmung vermutet und durch den inhalativen Provokationstest bewiesen werden. Nur in ca. 50 % stimmten Befunde des Pricktestes und Sofortreaktion im inhalativen Provokationstest überein.

Die Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung bestimmen die einzuleitende medikamentöse Therapie. Die Behandlung der chronischen Obstruktion stützt sich im wesentlichen auf Sekretolytika und Kortikosteroide. Bronchospasmolytika sind indiziert, wenn sie atemmechanisch oder haemodynamisch wirksam sind. Kinder mit hochlabilen Bronchien erhalten Dinatrium cromoglicicum wegen seiner geringen Nebenwirkungen auf den Kreislauf, obschon sympathomimetisch wirkende Bronchospasmolytika in Dosieraerosolform ein Belastungsasthma häufiger verhindern. DSCG wird auch zum Schutz vor der Allergie eingesetzt. Bei hohen Resistance-Werten frühmorgens und ausreichend niedrigen Werten am Tage ist die Einnahme eines Bronchospasmolytikums am Morgen angezeigt. Sehr starke Änderungen des bronchialen Strömungswiderstandes am Tage und in der Nacht erfordern eine Behandlung durch DSCG mit einem Bronchospasmolytikum oder einem Kortikosteroid.

Befunde wie chronische oder reversible Obstruktion, hochlabiles Bronchialsystem, Tag-Nacht-Rhythmus des bronchialen Strömungswiderstandes und aktuelle Allergie treten bei einem Asthmatiker z.T. einzeln oder in Verbindung miteinander auf. Es ist daher die Untersuchung aller Faktoren notwendig. Die individuelle Ansprechbarkeit des Asthmatikers auf Medikamente zwingt zur Kontrolle der Lungenfunktion unter Medikamenteneinfluß.

Durch die Lungenfunktionsprüfung kann eine Veranlagung zum Asthma bronchiale frühzeitig erkannt werden. Kinder mit einem hochlabilen Bronchialsystem sind gefährdet.

Aus den Lungenfunktionsprüfungen sind prognostische Aussagen möglich. Asthmatiker mit einer chronischen Obstruktion und sekundären Veränderungen des Kleinen Kreislaufes sind kaum noch zu heilen. Kinder mit einer reversiblen Obstruktion und hochlabilen Bronchien, bei denen das Belastungsasthma sich medikamentös verhindern läßt, können in einem hohen Prozentsatz gebessert werden.

Abschließend wird festgestellt, daß Lungenfunktionsprüfungen, ergänzt durch Untersuchungen, die den Anteil der Infektion und Psyche am Asthmasyndrom darlegen, eine umfassende Diagnostik des Einzelfalles gewährleisten. Durch Wiederholung der Lungenfunktionsprüfung nach Medikamenteneinnahme ist darüber hinaus die Wirksamkeit der Medikamente zu beweisen und somit ein hoher Behandlungserfolg gegeben.

ANHANG

Spirographie:

Verwendet wurde der Expirograph EP 16000 der Fa. Godart, ein 9 Liter Einglockenspirometer. Es handelt sich um ein geschlossenes System, bei dem der Patient in denselben Behälter des Spirographen ein- und ausatmet. Die Schwankungen des Atemvolumens werden auf eine Glocke übertragen, die mit einem Registriersystem verbunden ist. Ein mit Atemkalk gefüllter Absorber bindet die ausgeatmete Kohlensäure. Durch Einbau eines Gebläses mit einer Leistung von 60 Liter/min. wird der Strömungswiderstand auf 2 mm H₂O (Werksangabe) herabgesetzt. Der Spirograph ist kombiniert mit einem FRC-Computer. Dieser arbeitet nach dem Prinzip der Heliummischmethode: Ein schwer resorbierbares Gas bekannter Menge (Konzentration) verteilt sich nach Anschluß des Patienten an das System in einem Raum unbekannter Größe. Der Konzentrationsabfall des Gases ist dabei proportional zur Dimension des Raumes. Der so ermittelte Wert entspricht der Funktionellen Residualkapazität. Da es sich um keinen volumenstabilisierten Spirographen handelt, muß die vom Patienten aufgenommene Sauerstoffmenge, die sich aus dem Anstieg der Atemkurve ergibt, vom Gesamtvolumen subtrahiert werden.

Folgende spiographische Meßgrößen wurden bestimmt. Die Messung geschah am sitzenden Patienten:

Funktionelles Residualvolumen (FRC):

Sie ist die Luftmenge, die sich nach normaler Ausatmung noch in der Lunge befindet. Sie setzt sich zusammen aus dem Residualvolumen und dem expiratorischen Reservevolumen.

Vitalkapazität (VK):

Die Vitalkapazität stellt die Volumendifferenz zwischen tiefster Ein- und Ausatmung dar. Sie kann unterteilt werden in Atemzugvolumen, in- und expiratorisches Reservevolumen.

1 Sekundenkapazität (1 SK):

Es ist diejenige Luftmenge, die nach tiefster Einatmung maximal in einer Sekunde ausgeatmet werden kann. Sie wird in ml/s als absolute 1 Sekundenkapazität und in Prozent der Vitalkapazität als relative 1 Sekundenkapazität (1 SK/VK) angegeben.

Residualvolumen (RV):

Es ist das Volumen, das nach tiefster Ausatmung noch in der Lunge verbleibt. Es wird als Absolutwert in ml und in Prozent der Totalkapazität (RV/TK) ausgedrückt.

Totalkapazität (TK):

Sie stellt das Gesamtfassungsvermögen der Lunge dar und errechnet sich aus der Summe von Vitalkapazität und Residualvolumen.

Ganzkörperplethysmographie:

Resistance und thorakales Gasvolumen werden mit Hilfe eines Ganzkörperplethysmographen registriert. Verwendet wurde ein volumenkonstanter Pressure Plethysmograph Siregnost FD 91/40. BTPS-Bedingungen werden durch eine elektronische Rechenanlage hergestellt (87). Analog dem OHM'schen Gesetz kann der bronchiale Strömungswiderstand (Resistance) aus dem Quotienten Alveolardruck (ΔPA) zur Atemstromstärke ($\dot{V}$) ermittelt werden
$$\left[R_t = \frac{\Delta PA}{\dot{V}} \frac{\text{cm H}_2\text{O}}{\text{l/sec}} \right]$$

Die Bestimmung des thorakalen Gasvolumens beruht auf dem BOYLE'schen Gesetz: bei konstanter Temperatur ist das Produkt aus Druck und Volumen konstant $P \cdot V = P' \cdot V'$. Es werden Veränderungen des Alveolargasdruckes und des Gasvolumens gemessen, wenn der Proband im Ganzkörperplethysmographen gegen ein verschlossenes Atemrohr atmet. Das thorakale Gasvolumen wurde expiratorisch in Litern angegeben. Im Gegensatz zum Funktionellen Residualvolumen, das mit der Heliummischmethode bestimmt wird, erfaßt das thorakale Gasvolumen auch solche Volumina, die nicht an der Ventilation teilnehmen.

Peak-flow-meter-Messung:

Benutzt wurde das WRIGHT'sche Peak-flow-Meter der Fa. Airmed. Es handelt sich um das Standard Modell mit einer Skaleneinteilung von 60 - 1000 l/min (PEF). Das Gerät besteht aus einer zylinderförmigen Kapsel mit einem Durchmesser von 12,7 cm und einer Höhe von 3,6 cm. Es besitzt einen seitlich angebrachten Stutzen für das Mundstück. Ein einmaliger, kräftiger Atemstoß trifft im Inneren des Gerätes auf ein auslenkbares Segel, dessen Drehbewegungen durch eine Feder gebremst werden. Ist der Spitzendruck des Atemstoßes erreicht, so wird das Segel in dieser Position festgehalten. Die Verbindung des Segels mit einem Zeigersystem gestattet, daß der erzielte Wert auf einer Skala abgelesen werden kann.

Herzkatheteruntersuchung:

Die Druckmessungen im rechten Herzen und in der Pulmonalarterie erfolgten durch Herzkatheteruntersuchung. Verwendet wurde ein Cournand-Katheter F6. Als Druckwandler diente ein Statham P 23 Db, das mit einem Trägerfrequenzverstärker Hellige 20601 und einem Mingograph 800, 6-Kanal Düsenschreiber der Fa. Siemens, gekoppelt war.

Druckmessung im Kleinen Kreislauf:

Sie geschah mit Hilfe der Mikrokathetermethode. Nach Punktion der Vena Femoralis wurde unter kontinuierlicher Sichtkontrolle der Druckkurven ein Polyäthylen Mikrokatheter 3 F (Cardioflex, Fa. Vygon) in die Art. Pulmonalis placiert. Die Druckbestimmung geschah durch einen Druckwandler Statham P 23 Db mit einem Trägerfrequenzverstärker Typ Ma 88 der Fa. Hellige und einem 6-Kanal Düsenschreiber Typ Mingograph 61.

Die Belastung des Patienten erfolgte mit Hilfe eines Fahrradergometers EM 369 der Fa. Siemens. Die Untersuchung wurde am liegenden Patienten vorgenommen.

Da die Atmung unter der Belastung zu starken Druckschwankungen im Thorax führt, die die Druckkurve in der Art. Pulmonalis überlagern, ist zur Berechnung des Mitteldruckes die elektrische Mittelung der Druckkurven zugrundegelegt worden.

Blutgase:

Das Blut wurde dem mit FINALGON hyperaemisierten Ohrläppchen entnommen oder durch Punktion der Arteria Radialis gewonnen. Die Sauerstoffpartialdrucke wurden mit Hilfe einer Platinelektrode der Fa. Hillerkus polarographisch registriert.

Die Sauerstoffsättigung wurde durch Verwendung des AO-Oxymeters der Fa. American Optical Corporation bestimmt.

Mit Hilfe des Astrup-Gerätes der Fa. Hillerkus erfolgte die pH-Messung. Der Kohlen säurepartialdruck, das Standard Bicarbonat und der Basenüberschuß bzw. das -defizit ließen sich dem Nomogramm von SIGGAARD-ANDERSEN und ENGEL entnehmen.

Tabelle 1: Normalwerte der Spirographie bei Kindern mit altersabhängig normalem Gewicht und normaler Körperlänge
(n = 91 Jungen, n = 96 Mädchen)

Jungen	25 $\frac{1}{2}$	115	120	125	130	135	140	145	150	155 cm Körperlänge
1 Sekundenkapazität	373	1256	1423	1590	1758	1925	2093	2260	2427	2595
Vitalkapazität	407	1400	1613	1826	2039	2252	2465	2678	2891	3104
1 Sekundenkap. / Vitalkap.	11	89	88	87	87	86	85	85	84	83
Funktionelles Residualvolumen	384	850	954	1059	1164	1268	1373	1477	1582	1686
Residualvolumen	276	442	461	481	501	521	541	561	581	601
Totalkapazität	522	1842	2075	2308	2541	2773	3006	3239	3472	3705
Residualvol./Totalkap.	8	22	21	21	20	19	18	18	17	16

Mädchen

Mädchen	25 $\frac{1}{2}$	115	120	125	130	135	140	145	150	155 cm Körperlänge
1 Sekundenkapazität	433	1180	1347	1513	1679	1846	2012	2179	2345	2512
Vitalkapazität	463	1305	1509	1714	1918	2122	2327	2531	2735	2939
1 Sekundenkap. / Vitalkap.	11	90	89	89	88	87	87	86	86	85
Funktionelles Residualvolumen	343	724	842	959	1076	1194	1311	1428	1546	1663
Residualvolumen	243	290	338	386	434	482	530	577	625	673
Totalkapazität	593	1587	1839	2090	2342	2594	2846	3098	3349	3601
Residualvol./Totalkap.	8	18	18	18	18	19	19	19	19	19

Die Volumina wurden auf BTPS-Bedingungen umgerechnet

Tabelle 2: Beschreibung der Normwerte der Spirographie (n = 91 Jungen, n = 96 Mädchen)

Jungen	$y = b x + a$	r
1 Sekundenkapazität	$y = 33,5 \quad x - 2594$	0,88
Vitalkapazität	$y = 42,6 \quad x - 3498$	0,90
1 Sekundenkap. / Vitalkap.	$y = -1,4 \quad x + 1044$	-0,24
Funktionelles Residualvolumen	$y = 20,9 \quad x - 1556$	0,74
Residualvolumen	$y = 4,0 \quad x - 16$	0,28
Totalkapazität	$y = 46,6 \quad x - 3514$	0,87
Residualvol. / Totalkap.	$y = -0,14 \quad x + 38$	-0,33
Mädchen	$y = b x + a$	r
1 Sekundenkapazität	$y = 33,3 \quad x - 2649$	0,85
Vitalkapazität	$y = 40,9 \quad x - 3394$	0,88
1 Sekundenkap. / Vitalkap.	$y = -1,2 \quad x + 1038$	-0,23
Funktionelles Residualvolumen	$y = 23,5 \quad x - 1975$	0,82
Residualvolumen	$y = 9,6 \quad x - 811$	0,64
Totalkapazität	$y = 50,4 \quad x - 4204$	0,87
Residualvol. / Totalkap.	$y = 0,19 \quad x + 159$	0,05

Tabelle 3: Werte der Spirographie bei Jungen mit Asthmasyndrom (n = 100)

	2s _z	115	120	125	130	135	140	145	150	155 cm Körper- länge
1 Sekundenkapazität	ml/s	517	1181	1295	1409	1523	1637	1751	1865	1979
Vitalkapazität	ml	577	1375	1569	1763	1956	2150	2344	2537	2731
1 Sekundenkap. / Vitalkap.	%	19	84	82	80	79	77	76	74	72
Funktionelles Residualvolumen	ml	548	878	997	1115	1234	1352	1471	1589	1707
Residualvolumen	ml	510	561	591	622	652	683	713	744	774
Totalkapazität	ml	796	1922	2152	2382	2611	2841	3071	3301	3531
Residualvol./Totalkap.	%	14	27	26	26	25	24	23	22	21

	$y = b \cdot x + a$	r
1 Sekundenkapazität	$y = 22,8 \cdot x - 1441$	0,67
Vitalkapazität	$y = 38,7 \cdot x - 3078$	0,81
1 Sekundenkap. / Vitalkap.	$y = -0,32 \cdot x + 121$	0,33
Funktionelles Residualvolumen	$y = 23,7 \cdot x - 1846$	0,67
Residualvolumen	$y = 6,1 \cdot x - 142$	0,24
Totalkapazität	$y = 46,0 \cdot x - 3365$	0,77
Residualvol./Totalkap.	$y = -0,16x + 45$	-0,22

LITERATUR

1. Aas, K., Johansson, S.G.O.:
The radioallergosorbent test in the in vitro diagnosis of multiple reaginic allergy.
A comparison of diagnostic approaches
J. Allergy Clin. Immunol.: 48, 134 (1971)
2. Altounyan, R.E.C., Howell, J.B.L.:
Treatment of asthma with disodium cromoglycate (FPL 670, 'Intal')
Respiration Suppl. 26, 131 (1969)
3. Anderson, S.D., Connolly, N.M., Godfrey, S.:
Comparison of bronchoconstriction induced by cycling and running
Thorax 26, 396 (1971)
4. Anderson, S.D., McEvoy, J.D.S., Bianco, S.:
Changes in lung volumes and airway resistance after exercise in asthmatic subjects
Am. Rev. Respir. Dis. 106, 30 (1972)
5. Arbeiter, H.I.:
How prevalent is allergy among united states school children?
Clin. Pediat. 6, 140 (1967)
6. Bakran, I., Islam, M.S., Ulmer, W.T.:
Atemnotanfälle, hervorgerufen durch körperliche Belastung
Pneumonologie 146, 1 (1971)
7. Barkin, G.D., McGovern, J.P.:
Allergy statistics
Ann. Allergy 24, 602 (1966)
8. Berg, T., Bennich, H., Johansson, S.G.O.:
In vitro diagnosis of atopic allergy
Int. Arch. Allergy 40, 770 (1971)

9. Bernsmann, J.-F.:
Asthma bronchiale nach körperlicher Belastung im Kindesalter. Vergleich der protektiven und bronchospasmolytischen Wirkung von Ipratropiumbromid und Salbutamol
Dissertation, Düsseldorf 1976
10. Blackhall, M.I., Jones, R.S.:
Effect of Intal on post-exercise broncho-constriction in asthma
Disodium cromoglycate in allergic airway disease
Proc. Sym. Roy. Soc. Med., London 5. 3. 1969
11. Blackhall, M.I.:
Ventilatory function in subjects with childhood asthma who have become symptom free
Arch. Dis. Child. 45, 363 (1970)
12. Bock, J.:
Zur Pathogenese, Differentialdiagnose und Therapie des kindlichen Bronchialasthmas
Mschr. Kinderheilk. 97, 208 (1949)
13. Booij-Noord, H., Orie, N.G.M., Berg, W. Chr., de Vries, K.:
Protection tests on bronchial allergen challenge with disodium cromoglycate and thiazinamium
J. Allergy 46, 1 (1970)
14. Booij-Noord, H., Orie, N.G.M., de Vries, K.:
Late asthmatic reaction to inhalation of house-dust and protection tests with disodium cromoglycate, mepyramine and prednisolone
7 th. Intern. Congress of Allergology Special Sectional Meetings, Florence, October 17th, 1970, C.E.P.I.-Rome

15. Both, A.:
Die Erweiterung kardiologischer Diagnostik durch das Mikrokatheterverfahren.
Möglichkeiten und Grenzen einer vereinfachten Methode zur Sondierung des
Herzens und der Gefäße
Habilitationsschrift, Düsseldorf 1973
16. Broder, I., Barlow, P.P., Horton, R.J.M.:
Epidemiology of asthma and hay fever in a total community
J. Allergy 33, 513 (1962)
17. Butler, J., Caro, C.G., Alcalá, R., Du Bois, A.B.:
Physiological factors affecting airway resistance in normal subjects and in patients
with obstructive respiratory disease
J. Clin. Invest. 39, 584 (1960)
18. Capel, L.H., Smart, J.:
The forced expiratory volume after exercise, forced inspiration, and the valsalva
and müller manoeuvres
Thorax 14, 161 (1959)
19. Cardell, B.S., Bruce Pearson, R.S.:
Death in asthmatics
Thorax 14, 341 (1959)
20. Cox, J.S.G., Altounyan, R.E.C.:
Nature and modes of action of disodium cromoglycate (Lomudal^R)
Respiration Suppl. 27, 292 (1970)
21. Cox, J.S.G.:
Disodium cromoglycate. Mode of action and its possible relevance to the
clinical use of the drug
Brit. J. Dis. Chest 65, 189 (1971)

22. Crompton, G.K.:
An unusual example of exercise-induced asthma
Thorax 23, 165 (1968)
23. Cropp, G.J.A.:
Exercise-induced asthma
Pediatr. Clin. North. Am. 22, 63 (1975)
24. Day, G., Mearns, M.B.:
Bronchial lability in cystic fibrosis
Arch. Dis. Child. 48, 355 (1973)
25. Debelić, M.:
Lungenfunktionsdiagnostik für die tägliche Praxis
Dtsch. Ärzteblatt 68, 1693 (1971)
26. Doll, E.:
Das chronische Cor pulmonale
Dtsch. Ärzteblatt 69, 3009 (1972)
27. Eggleston, P.A., Bierman, C.W., Pierson, W.E., Stamm, St.J., van Arsdel, P.P.:
A double blind trial of the effect of cromolyn sodium on exercise-induced broncho-
spasm
J. Allergy Clin. Immunol. 50, 57 (1972)
28. Engström, I.:
Respiratory studies in children XI. Mechanics of breathing, lung volumes and venti-
latory capacity in asthmatic children from attack to symptom-free status
Acta Paediat. (Stockh.), Suppl. 155, 1964

29. Erikson-Lihr, Z.:
Special features in allergy in children
Acta Allergol. 8, 289 (1955)
30. Felix, R.:
Das Cor pulmonale im konventionellen Röntgenbild
Dtsch. Ärzteblatt 72, 134 (1975)
31. Ferguson, A., Addington, W.W., Gaensler, E.A.:
Dyspnea and bronchospasm from inappropriate postexercise hyperventilation
Ann. Intern. Med. 71, 1063 (1969)
32. Findeisen, G.R.:
Die Schleimhaut des Atmungssystems und deren Bedeutung für die Erkrankungen des
asthmatischen Formenkreises mit besonderer Berücksichtigung der Infektion und
bakteriellen Sensibilisierung
Habilitationsschrift, Berlin 1961
33. Fisher, H.K., Holton, P., Buxton, R.St.J., Nadel, J.A.:
Resistance to breathing during exercise-induced asthma attacks
Am. Rev. Respir. Dis. 101, 885 (1970)
34. Fitch, K.D., Morton, A.R.:
Specificity of exercise in exercise-induced asthma
Brit. Med. J. 4, 577 (1971)
35. Frick, O.L.:
Mediators of atopic and anaphylactic reactions
Pediatr. Clin. North. Am. 16, 95 (1969)

36. Fuchs, E., Gronemeyer, W.:
Daily variations in the pneumatometrical findings as a method for the quantitative evaluation of the results obtained in the medical treatment of asthma.
In: European Academy of allergy, Mitteilungen II, 113,
Stenfert Kroese, Leiden 1961
37. Godfrey, S.:
The physiological assessment of the effect of DSCG in the asthmatic child
Respiration Suppl. 27, 353 (1970)
38. Godfrey, S., König, P.:
Exercise-induced bronchial lability in atopic children and their families
Ann. Allergy 33, 199 (1974)
39. Godfrey, S.:
Exercise testing in children, Applications in health and disease
London-Philadelphia-Toronto: Saunders 1974
40. Graham, P.J., Rutter, M.L., Yule, W., Pless, I.B.:
Childhood asthma: a psychosomatic disorder?
Brit. J. Prev. Soc. Med. 21, 78 (1967)
41. Granerus, G., Simonsson, B.G., Skoogh, B.-E.:
Exercise-induced broncho-constriction and histamine release
Scand. J. resp. Dis. 52, 131 (1971)
42. von Harnack, G.-A., Panten, B.:
Asthma bronchiale im Kindesalter. Ergebnisse einer Nachuntersuchung von
500 Patienten
Mschr. Kinderheilk. 105, 255 (1957)

43. Heinrich, F., Hammann, W.:
Elektrokardiographie und Rechtsherzkatheter in der Diagnostik der Lungen- und
Bronchialerkrankungen
Dtsch.Ärzteblatt 70, 554 (1973)

44. Howard, W.A.:
Asthma, in Sperr, F.: The allergic child
New York, Evanston, London, Harper and Row 1963

45. Irani, F.A., Jones, N.L., Gent, M., Newhouse, M.T.:
Evaluation of disodium cromoglycate in intrinsic and extrinsic asthma
Am. Rev. Respir. Dis. 106, 179 (1972)

46. Jones, R.S., Buston, M.H., Wharton, M.J.,:
The effect of exercise on ventilatory function in the child with asthma
Brit. J. Dis. Chest. 56, 78 (1962)

47. Jones, R.S., Wharton, M.J., Buston, M.H.:
The place of physical exercise and bronchodilator drugs in the assessment of the
asthmatic child
Arch. Dis. Child. 38, 539 (1963)

48. Jones, R.H.T., Jones, R.S.:
Ventilatory capacity in young adults with a history of asthma in childhood
Brit. Med. J. 2, 976 (1966)

49. Jones, R.S.:
The physiology and management of childhood asthma
Postgrad. Med. J. 47, 181 (1971)

50. Jones, R.S.:
Significance of effect of beta blockade on ventilatory function in normal and
asthmatic subjects
Thorax 27, 572 (1972)

51. Karpinos, B.D.:
Qualifications of american youths for military service. Medical statistics division,
office of the surgeon general, department of the army. U.S. Government printing
office, Washington, 1962
52. Katz, R.M.:
Exercise induced bronchospasm in childhood
Ann. Allergy 28, 361 (1970)
53. Keller, R., Herzog, H.:
Erweiterte Funktionsdiagnostik obstruktiver Erkrankungen mit der Ganzkörper-
plethysmographie
Beitr. Klin. Tuberk. 139, 100 (1969)
54. Kjellman, B.:
Lung function in children with bronchial asthma and recurrent pneumonia
Scand. J. resp. Dis. 50, 28 (1969)
55. Kosche, F., Stemmann, E.A., Heydecke, I.:
Blutgasanalysen beim Asthmatiker nach körperlicher Belastung
Mschr. Kinderheilk. 122, 591 (1974)
56. Kosche, F., Stemmann, E.A.:
Peak flow measurements following SCH 1000 MDI in children with reversible
airway obstruction
Intern. Symposium, Killarney, Eire 19-21. Sept. 1974 (im Druck)
57. König, P., Godfrey, S., Abrahamow, A.:
Exercise-induced bronchial lability in children with a history of wheezy bronchitis
Arch. Dis. Child. 47, 578 (1972)

58. König, P., Godfrey, S.:
Prevalence of exercise-induced bronchial lability in families of children with asthma
Arch. Dis. Child. 48, 513 (1973)
59. Kraepelien, S.:
The frequency of bronchial asthma in swedish school children
Acta Paediat Scand. Suppl. 100, 149 (1954)
60. Kreukniet, J.:
Death rate and pulmonary function in patients with chronic non-specific lung diseases (CNSLD) after a 10-year follow-up
Respiration 28, 314 (1971)
61. Lloyd, Th.C.:
Bronchoconstriction in man following single deep inspirations
J. Appl. Physiol. 18, 114 (1963)
62. Mai, H., Braunsteiner, P.:
Katamnesen kindlicher Asthmatiker
Münch. med. Wschr. 93, 1006 (1951)
63. Maier, E., Menger, W., Wenner, J.:
Zur Beurteilung und Begutachtung des kindlichen Asthmas (Asthmasyndrom im Kindesalter)
Öff. Gesundh.-Wesen 37, 243 (1975)
64. McCarthy, O.R.:
The prevention of exercise induced asthma
Brit. J. Dis. Chest 66, 133 (1972)
65. McNeill, R.S., Nairn, J.R., Millar, J.S., Ingram, C.G.:
Exercise-induced asthma
Q.J.Med. 137, 55 (1966)

66. Melville, G.N., Morris, D.:
Cold 1: Effect on airway resistance in health and disease
Environ. Physiol. Biochem. 2, 107 (1972)
67. Menger, W.:
Nebenwirkung der Langzeitbehandlung mit Steroiden beim kindlichen Asthma
Respiration Suppl. 27, 260(1970)
68. Mitchell, R.G., Dawson, B.:
Educational and social characteristics of children with asthma
Arch. Dis. Child 48, 467 (1973)
69. Molk, L.:
Blocking of induced asthma by cromolyn sodium
Ann. Allergy 30, 321 (1972)
70. Nolte, D.:
The action of SCH 1000 MDI on the experimental bronchoconstriction induced
by various types of nonspecific and pharmacodynamic irritants in young asthmatics
Intern. Symposium, Killarney, Eire 19-21. Sept. 1974 (im Druck)
71. Orr, T.S.C.:
Mast cells and allergic asthma
Brit. J. Dis. Chest 67, 87 (1973)
72. Peltonen, M.L., Kasanen, A., Peltonen, T.E.:
Occurrence of allergic condition in school children
Ann. Paediatr. Fenn. 1, 119 (1955)
73. Pepys, J., Hargreave, F.E., Chan, M., McCarthy, D.S.:
Inhibitory effects of disodium cromoglycate of allergen-inhalation tests
Lancet ii, 134 (1968)

74. Pepys, J.:
Immunopathology of allergic disease
Clin. Allergy 3, 1 (1973)

75. Poppius, H., Muittari, A., Kreuz, K.-E., Korhonen, O., Viljanen, A.:
Exercise asthma and disodium cromoglycate
Brit. Med. J. 4, 337 (1970)

76. Rackemann, F.M., Edwards, M.C.:
A follow-up study of 688 Patients after an interval of twenty years
New Engl.J. Med. 246, 815 und 858 (1952)

77. Rebuck, A.S., Read, J.:
Exercise-induced asthma
Lancet ii, 429 (1968)

78. Reichel, G., Weller, W., Reif, E.:
Der Einfluß der alveolären Hypoventilation auf den kleinen Kreislauf und das Herz
Med. thorax 23, 197 (1966)

79. Reinberg, A., Ghata, J., Sidi, E.:
Nocturnal asthma attacks: their relationship to the circadian adrenal cycle
J. Allergy 34, 323 (1963)

80. Ryssing, E.:
Continued follow up investigation concerning the fate of 298 asthmatic children
Acta Paediat (Stockh.) 48, 255 (1959)

81. Ryssing, E., Flensburg, E.W.:
Prognosis after puberty for 442 asthmatic children examined and treated on specific
allergologic principles
Acta Paediat (Stockh.) 52, 97 (1963)

82. Schachoff, R.:
Protektive Wirkung von Dinatrium cromoglicicum im inhalativen Provokationstest
Dissertation (in Vorbereitung)
83. Schmidt, O.-P.:
Bronchitis und Asthma-Soziale Bedeutung
Dtsch. Ärzteblatt 71, 689 (1974)
84. Silverman, M., Andrea, T.:
Time course of effect of disodium cromoglycate on exercise-induced asthma
Arch. Dis. Child. 47, 419 (1972)
85. Silverman, M., Anderson, S.D.:
Standardization of exercise tests in asthmatic children
Arch. Dis. Child. 47, 882 (1972)
86. Silverman, M., Connolly, N.M., Balfour-Lynn, L., Godfrey, S.:
Long-term trial of disodium cromoglycate and isoprenaline in children with asthma
Brit. Med. J. 3, 378 (1972)
87. Smidt, U., Muyers, K., Buchheim, W.:
Electronic compensation of differences in temperature and water vapour between in-
and expired air and other signal handling in body plethysmography
Progr. Resp. Res. 4, 39 (1969)
88. Smith, J.M.:
Prevalence and natural history of asthma in school children
Brit. Med. J. 1, 711 (1961)
89. Smith, J.M., Harding, L.K., Cumming, G.:
The changing prevalence of asthma in school children
Clin. Allergy 1, 57 (1971)

90. Simon, H.:
Druckmessungen im Pulmonalkreislauf
diagnostik 7, 109 (1974)

91. Simonsson, B.G., Jacobs, F.M., Nadel J.A.:
Role of autonomic nervous system and the cough reflex in the increased responsiveness
of airways in patient with obstructive airway disease
J. Clin. Invest. 46, 1812 (1967)

92. Simonsson, B.G., Skoogh, B.-E., Ekström-Jodal, B.:
Exercise-induced airways constriction
Thorax 27, 169 (1972)

93. Sly, R.M.:
Exercise-related changes in airway obstruction: frequency and clinical correlates in
asthmatic children
Ann. Allergy 28, 1 (1970)

94. Sly, R.M., Joseph, F., Johnson, C.M.:
Effect of exercise on serum monamine oxidase and airway obstruction in asthmatic
children
Ann. Allergy 31, 328 (1973)

95. Sly, R.M., Joseph, F., Johnson, C.M.:
Effect of exercise upon plasma cortisol and airway obstruction in asthmatic children
Ann. Allergy 31, 371 (1973)

96. Stemmann, E.A., Kosche, F., Gross, K.-P.:
Intal beim Asthma bronchiale
Rhein.-Westf. Kinderärztervereinigung, Wuppertal, 4. Mai 1974

97. Stemmann, E.A., Kosche, F., Braun, S.H.:
The assessment of SCH 1000 MDI and/or β -adrenergics in asthmatic children
Intern. Symposium, Killarney, Eire 19-21. Sept. 1974 (im Druck)

98. Stemmann, E.A., Kosche, F.:
A comparison of the effects of inhaled SCH 1000, sodium cromoglycate and adrenergic drugs on exercise-induced asthma in children
Intern. Symposium, Killarney, Eire 19-21. Sept. 1974 (im Druck)
99. Stemmann, E.A., Sprock, I., Hillebrand, E., Braun, S.H., Kosche, F.:
Zur Pharmakodynamik der Bronchialobstruktion
Arbeitsgespräch, Mönchengladbach, 8. und 9. November 1974 (im Druck)
100. Stemmann, E.A., Müller, K., Kosche, F., Both, A., Braun, S.H.:
Lungenfunktion als Grundlage der Diagnostik und Therapie des Asthma bronchiale im Kindesalter
Prax. Pneumol. 29, 83 (1975)
101. Stemmann, E.A.:
Inhalation von Beclometasondipropionat in der Pädiatrie
Atemwegs- und Lungenkrankht. 1, 44 (1975)
102. Stemmann, E.A., Völker, P., Both, A., Schachoff, R., Bayer, J., Wilsing, L.:
Diagnostische Differenzierung asthmatischer Syndrome zur Verbesserung der therapeutischen Resultate
72. Tagung der Dtsch. Ges. f. Kinderheilkd., München, 8. - 10. September 1975
(im Druck)
103. Stemmann, E.A.:
Asthma bronchiale und asthmatische Bronchitis (Asthmasyndrom)
in: von Harnack: Therapie der Krankheiten des Kindesalters
Heidelberg, Springer 1976
104. Sterling, G.M.:
The mechanism of bronchoconstriction due to hypocapnia in man
Clin. Sci. 34, 277 (1968)

105. Svanborg, N.:
Comparison between the inhibitory effects on bronchial sensitivity from dexamethasone
disodium cromoglycate and desensitization
7th. Intern. Congress of Allergology Special Sectional Meetings,
Florence, October 17th, 1970, C.E.P.I.-Rome
106. Ulmer, W.T.:
Unspezifische chemisch-physikalische Reize als Ursache von Asthmaanfällen
Schw. med. Wschr. 96, 941 (1966)
107. Ulmer, W.T.:
Inhalationstherapie mit Atropinderivaten
Med. Klin. 66, 326 (1971)
108. Unger, L., Unger, A.H., Wolf, A.A.:
Bronchial asthma in children: Treatment and results, A thirty-year-study
Ann. Allergy 10, 574 (1952)
109. Wegner, Frank:
Normwerte der Spirographie bei Kindern
Dissertation, Düsseldorf 1975
110. Weinberg, E.G.:
Experience with Sch 1000 MDI in the treatment of exercise-induced asthma in
children
Intern. Symposium, Killarney, Eire 19-21. Sept. 1974 (im Druck)
111. Widdicombe, J.G.:
Clinical significance reflexes from the respiratory system
Anesthesiologie 23, 434 (1962)

112. Williams, H., McNicol, K.N.:

Prevalence, natural history, and relationship of wheezy bronchitis and asthma in children

Brit. Med. J. 4, 321 (1969)

113. Wüthrich, B., Storck, H.:

Ergebnisse der inhalativen Antigen-Provokationsteste mit Disodium cromoglycate (DSCG) und mit Placebo, sowie einer offenen Studie über die Behandlung des Pollenasthmas mit DSCG

7th. Intern. Congress of Allergology Special Sectional Meetings,
Florence, October 17th, 1970, C.E.P.I.-Rome

114. Zedda, S., Sartorelli, E.:

Variability of plethysmographic measurements of airway resistance during the day in normal subjects and in patients with bronchial asthma and chronic bronchitis

Respiration 28, 158 (1971)

115. Zuidema, P., van Essel, A.D.:

Messung von Tagesschwankungen des bronchialen Strömungswiderstandes bei Asthmatikern. Vergleichende Untersuchung verschiedener Methoden.

Schweiz. med. Wochenschr. 95, 805 (1965)

Mein Dank gilt besonders Herrn Professor Dr. G.-A. von HARNACK, geschäftsführender Direktor der Kinderklinik der Medizinischen Einrichtung der Universität Düsseldorf, der mir die Möglichkeit gab, pulmonologisch an seiner Klinik tätig zu sein, und der mir mit seiner klinischen und wissenschaftlichen Erfahrung ein steter Ratgeber war.

R.S. JONES, Consultant Clinical Physiologist to the Royal Liverpool and Alder Hey Children's Hospitals, Director of Studies in Paediatric Science and Clinical Teacher, Department of Child Health, University of Liverpool verdanke ich wichtige Ratschläge, besonders auf dem Gebiet des exercise-induced Asthmas.

Herrn Professor W.T. ULMER danke ich dafür, daß ich in seinem Lungenfunktionslabor hospitieren durfte.

Herrn Prof. Dr. J. KRAUTH sage ich Dank für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Herrn Priv.-Doz. Dr. A. BOTH danke ich für die Untersuchungen des Kleinen Kreislaufes durch Mikrokatheter.

